

Takhzyro^{MC} (lanadélumab)
Avis d'introduction à la *Liste des produits
du système du sang du Québec*

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies



Takhzyro^{MC} (lanadélumab)

Avis d'introduction à la *Liste des produits
du système du sang du Québec*

Rédigé par

Sara Beha

Richard Bisailon

Carole Champion

Léon Nshimyumukiza

Coordination scientifique

Yannick Auclair

Sous la direction de

Michèle de Guise



Le présent rapport a été présenté au Comité scientifique permanent d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 22 mai 2019.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux

Richard Bisaillon, Ph. D
Carole Champion, Ph. D
Léon Nshimyumukiza, Ph. D
Sara Beha, M. Sc.

Collaborateurs internes

Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.

Coordonnateur scientifique

Yannick Auclair, Ph. D

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Carole St-Père, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-84560-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Takhyro^{MC} (lanadélumab). Avis d'introduction à la Liste des produits du système du sang du Québec. Rapport rédigé par Richard Bisaillon, Carole Champion, Léon Nshimyumukiza et Sara Beha. Québec, Qc : INESSS; 2019. 33 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Groupe d'experts sur les produits du système du sang

M^{me} Suzanne Deschênes-Dion, chargée clinique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^{re} Marianne Lavoie, hématologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec-Université Laval)

D^{re} Anne-Sophie Lemay, hématologue, Centre de santé et de services sociaux de Trois-Rivières

M^{me} Marie-Pier Rioux, chargée technique de sécurité transfusionnelle, CHU de Québec-Université Laval – Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^r Benjamin Rioux-Massé, hématologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame

D^r Georges-Étienne Rivard, hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

Autres experts consultés

D^{re} Hannah Laure Elfassy, allergologue-immunologiste, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

D^r Hugo Chapdelaine, allergologue-immunologiste, CHUM; Directeur, Clinique immunodéficiences primaires de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal

D^r Jacques Hébert, allergologue-immunologiste, CHU de Québec

D^r Benoît Laramée, allergologue-immunologiste, Repentigny

Les docteurs Chapdelaine, Elfassy et Laramée ont également participé à la rencontre du groupe d'experts sur les produits du système du sang à titre d'invités.

Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription

Président

D^r Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-présidente

D^{re} Sylviane Forget, Gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Membres

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, chargé d'enseignement clinique, faculté de médecine, Université Laval

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, faculté de médecine, Université McGill

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, faculté de médecine, Université Laval

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

D^r Daniel Reinhartz, professeur, département de médecine sociale et préventive – Université Laval

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médecin de la Capitale, Urgence CHU de Québec, professeur agrégé de médecine, faculté de médecine, Université Laval

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Bernard Keating, professeur associé, faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, faculté de droit, Université de Montréal

D^r Jacques Morin, gériatre, chef du département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Kristian Filion, professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

Autres contributions

L'institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, informations et conseils clés :

D^r Stephen Betschel, allergologue-immunologiste, Hôpital St. Michael. Professeur associé de médecine à l'Université de Toronto

L'INESSS tient également à remercier l'association Angio-Œdème Hériditaire du Québec, ainsi que le Centre de recherche appliquée en allergie de Québec, pour leur contribution à la collecte de données de la perspective patient.

Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés dans cette section ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres du groupe d'experts :

D^r Benjamin Rioux-Massé est membre du consortium de la chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec-Bayer de l'Université de Montréal.

D^r Hugo Chapdelaine a siégé à des comités consultatifs des compagnies Shire et CSL Behring, rôle pour lequel il a reçu entre 0 et 5 000 \$. Il a également reçu un soutien financier de la compagnie Shire (0-5 000 \$) pour la création d'une formation accréditée.

D^r Benoît Laramée a siégé à des comités consultatifs des compagnies Shire (2018) et CSL Behring (2018), rôle pour lequel il a reçu au total entre 5 000 et 10 000 \$. Il a également siégé à des comités consultatifs des compagnies Novartis et Pediapharm, en plus de donner des conférences pour CSL Behring, Novartis, Pediapharm, Aralez Pharmaceuticals et ALK.

D^r Jacques Hébert :

- est impliqué en recherche clinique comme chercheur principal au Centre de recherche appliquée en allergie de Québec dans des essais cliniques sur le traitement lanadélumab (Shire) au même titre qu'il l'a été dans des essais cliniques sur les traitements Haegarda^{MC} (CSL Behring) et BCX7353 (BioCryst).
- a reçu un montant > 50 000 \$ de chacune des trois compagnies; montants reçus entre 2017-2018.

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	VIII
GLOSSAIRE	IX
1. MANDAT	1
2. DÉMARCHE D'ÉVALUATION	2
2.1. Données issues de la littérature et du fabricant.....	2
2.2. Données issues du processus de consultation.....	2
2.3. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	2
3. BESOIN DE SANTÉ.....	3
3.1. Angioœdème héréditaire	3
3.2. Contexte québécois.....	6
3.3. Besoin non comblé	8
4. DESCRIPTION DU PRODUIT TAKHZYRO ^{MC} (LANADÉLUMAB)	10
4.1. Mode d'action	10
4.2. Indications thérapeutiques et décision de remboursement	11
5. VOLET THÉRAPEUTIQUE – TAKHZYRO ^{MC} (LANADÉLUMAB).....	12
5.1. Résultats de la recherche documentaire – lanadélumab	12
5.2. Description des études repérées.....	12
5.3. Efficacité clinique du lanadélumab	13
5.4. Innocuité du lanadélumab	16
5.5. Impact du lanadélumab sur la qualité de vie.....	18
5.6. Perspectives des patients.....	20
5.7. Produits comparateurs	20
5.8. Évaluation d'autres organisations	20
6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE	24
6.1. Études cliniques.....	24
6.2. Perspective des patients	26
6.3. Perspective des experts	26
RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS DU CSEMI.....	28
RECOMMANDATION DE L'INESSS	29
RÉFÉRENCES	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant	1
Tableau 2.	Caractéristiques cliniques et moléculaires des principaux types d'angioedème héréditaire.....	4
Tableau 3.	Traitements de l'AOH de type 1 et 2.....	5
Tableau 4.	Traitements de l'AOH de type 1 et 2 au Québec.....	7
Tableau 5.	Indications reconnues par les agences réglementaires du Canada, des États-Unis et de l'Europe	11
Tableau 6.	Caractéristiques des patients de l'étude HELP	14
Tableau 7.	Résultats cliniques liés aux paramètres primaires et secondaires	15
Tableau 8.	Événements indésirables ($\geq 5\%$ des patients)	16
Tableau 9.	Qualité de vie évaluée à l'aide de l'outil AE-QoL entre les jours 0 et 182	18
Tableau 10.	Résumé des études cliniques évaluant les produits utilisés dans le traitement de l'AOH de type 1 et 2.....	22

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Régulation de la voie de contact de la voie de la coagulation	10
Figure 2.	Schéma représentant le déroulement de l'étude DX-2930-03.....	13
Figure 3.	Score total du questionnaire AE-QoL à partir du jour 0 jusqu'à la fin du traitement.....	19

RÉSUMÉ

Mandat

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit Takhzyro^{MC} (lanadélumab), un anticorps monoclonal pour injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (avec possibilité de réduire à toutes les 4 semaines), indiqué pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents. Takhzyro^{MC} n'est pas destiné au traitement des crises d'AOH aiguës.

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin de documenter l'efficacité, l'innocuité et l'efficience du lanadélumab. Des données expérientielles et contextuelles issues de la consultation d'experts sont présentées. Une collecte de données pour capter la perspective des patients a été effectuée au moyen de questionnaires et d'entrevues téléphoniques.

Besoin de santé

L'angioœdème héréditaire est une maladie génétique autosomique dominante rare, typiquement causée par un déficit quantitatif (type 1) ou fonctionnel (type 2) de l'inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH). Elle se caractérise par la survenue d'œdèmes non inflammatoires, transitoires et récidivants affectant les tissus du visage, des membres, des voies respiratoires supérieures, du système digestif ou du système urogénital. L'évolution de la maladie de l'AOH est douloureuse, imprédictible et potentiellement mortelle, et s'accompagne d'une diminution de la qualité de vie due à l'imprévisibilité des crises, leur fréquence et la détresse physique et émotionnelle. La prise en charge a pour objectif de prévenir ou de réduire la fréquence et la gravité des crises d'AOH et, ainsi, d'améliorer la qualité de vie. La prophylaxie à long terme est généralement proposée aux patients lorsque les traitements sur demande ne sont pas suffisants pour obtenir une qualité de vie adéquate. Les traitements disponibles au Québec comprennent un concentré plasmatique de C1-INH (Berinert^{MC}) inscrit à la *Liste des produits du système du sang du Québec* en thérapie de remplacement ainsi qu'un antagoniste de la voie kinine-kallicréine (Firazyr^{MC}) inscrit aux *Listes de médicaments – Médicament d'exception*, pour le traitement des crises aiguës.

Au Québec, on estime qu'entre 120 et 150 personnes seraient atteintes d'AOH et qu'une centaine d'entre elles seraient diagnostiquées. Bien que la maladie soit généralement bien contrôlée, la prise en charge thérapeutique s'accompagne d'un fardeau important, qu'il s'agisse de l'administration du traitement (problèmes d'accès veineux), de la fréquence et de la durée des injections, en plus du matériel à transporter par les patients durant leurs déplacements.

Résultats

Efficacité

L'efficacité du traitement observée durant l'étude pivot se traduit par une réduction significative du nombre mensuel de crises de l'ordre de 73 à 87 % par rapport au placebo au cours des 26 semaines de traitement. Cette réponse est similairement observée en ce qui concerne les crises d'intensité modérée ou élevée et les crises ayant nécessité un traitement sur demande (0,21-0,42 par mois pour les groupes lanadélumab vs 1,64 par mois pour le groupe placebo). Plus de la moitié des patients recevant le lanadélumab ont eu une diminution de fréquence de crises supérieure à 90 % par rapport à la phase de préinclusion. Concrètement, cette réponse clinique représente 4,3 à 4,7 jours additionnels sans symptômes d'AOH par période de 4 semaines. Aucune donnée comparative avec les concentrés plasmatiques de C1-INH n'est actuellement disponible.

Qualité de la preuve : faible

Innocuité

La majorité des patients de l'étude pivot ont rapporté des événements indésirables. Ces derniers étaient pour la plupart d'intensité légère ou modérée et souvent liés à des réactions au site d'injection. Des réactions d'hypersensibilité transitoires ont été rapportées à 2 reprises et de faibles niveaux d'anticorps antimédicaments ont été détectés chez environ 10 % des patients, sans entraîner d'impact apparent sur les propriétés pharmacocinétiques du produit ou l'efficacité du traitement.

Qualité de la preuve : faible

Qualité de vie

Dans l'ensemble, les patients de l'étude pivot des groupes lanadélumab (63,0 % à 80,8 %) ont été plus nombreux à rapporter une amélioration cliniquement significative de leur qualité de vie que ceux du groupe placebo (36,8 %), selon l'outil AE-QoL.

Les quelques patients interrogés ayant expérimenté le lanadélumab dans le cadre d'une étude clinique ont rapporté que le traitement avait eu un impact positif sur leur qualité de vie. Selon eux, l'administration par voie sous-cutanée et la fréquence d'injection toutes les deux semaines représentent de gros avantages.

Qualité de la preuve : très faible

Valeur thérapeutique

Les experts consultés sont d'avis que les résultats cliniques sont prometteurs. Certains ont toutefois déploré l'absence de comparateurs actifs (nouveau mécanisme d'action), la taille réduite des groupes (variabilité des caractéristiques démographiques et d'efficacité clinique) et la courte durée de suivi (efficacité et innocuité à moyen et long terme).

De l'avis des patients et de certains experts consultés, l'administration du lanadélumab est plus commode (administration et fréquence), mais des données plus robustes sont requises pour démontrer une amélioration significative de la qualité de vie.

Par ailleurs, bien que les résultats cliniques semblent prometteurs, la mise en marché du lanadélumab s'inscrit dans un contexte québécois où la prise en charge prophylactique de la maladie repose sur un traitement efficace au caractère physiologique (thérapie de remplacement) et dont l'innocuité est appuyée par des suivis de plusieurs années. Pour ces raisons, les membres du Groupe d'experts sur les produits du système du sang sont d'avis que les données probantes sont encore trop immatures pour reconnaître avec confiance une valeur thérapeutique au lanadélumab.

Délibération Takhzyro^{MC}

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) ont unanimement refusé de reconnaître la valeur thérapeutique du lanadélumab (Takhzyro^{MC}) pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents. Conséquemment, les membres du comité ont été unanimement d'avis qu'il n'est pas juste ni raisonnable d'ajouter le traitement lanadélumab (Takhzyro^{MC}) à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Motifs de la position unanime

- Les membres ont estimé que les données probantes étaient encore trop immatures pour garantir l'innocuité à plus long terme d'un produit qui fait partie d'une nouvelle classe d'agents thérapeutiques dans le traitement de l'AOH. Des incertitudes quant à certains éléments d'innocuité tels que la spécificité du produit ou les résultats de laboratoire ont soulevé des inquiétudes sur les conséquences d'une administration étalée sur plusieurs années.
- Les membres ont reconnu que les résultats d'efficacité suggèrent des effets cliniques significatifs illustrés notamment par la réduction du nombre de crises et par la proportion de patients qui n'ont ressenti aucune crise pendant les 26 semaines de traitement. Cependant, les membres ont souligné que l'ampleur du gain clinique reste difficile à déterminer en l'absence de comparateurs activement utilisés dans la pratique clinique.
- Les membres ont jugé le traitement actuellement prescrit efficace pour la grande majorité des patients atteints d'AOH de type 1 et 2. De plus, son usage historique dans la prise en charge de l'AOH suggère un profil d'innocuité favorable. Dans ce contexte, les membres du comité préconisent la prudence.
- Cependant, les membres du comité ont reconnu l'existence d'un sous-groupe restreint de patients atteints d'AOH de type 1 et 2 pour lesquels des besoins de santé demeuraient non comblés et qui pourraient bénéficier du lanadélumab (Takhzyro^{MC}).

Recommandation de l'INESSS

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS considère que l'ajout du lanadélumab (Takhzyro^{MC}) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez l'ensemble des adultes et des adolescents atteints d'AOH de type 1 et 2 ne constitue pas une option juste et raisonnable. Davantage de données sont requises pour soutenir l'introduction de ce traitement.

SUMMARY

Takhzyro™ (lanadelumab)

Notice of inclusion on the Liste des produits du système du sang du Québec

Mandate

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) carried out an evaluation of Takhzyro™ (lanadelumab), a monoclonal antibody for subcutaneous injection every other week (with the option of reducing the frequency to every 4 weeks) that is indicated for the routine prevention of hereditary angioedema (HAE) attacks in adolescents and adults. Takhzyro™ is not intended for the treatment of acute HAE attacks.

Evaluation process

Literature data and data provided by the manufacturer were reviewed to document the efficacy, safety and efficiency of lanadelumab. Experiential and contextual data from consultations with experts are presented. Data for capturing the patient perspective were gathered by means of questionnaires and telephone interviews.

Health need

Hereditary angioedema is a rare autosomal dominant disease typically caused by a quantitative (type 1) or functional (type 2) C1-esterase inhibitor (C1-INH) deficiency. It is characterized by recurrent, transient, noninflammatory edema of the tissues of the face, limbs, upper respiratory tract, digestive system or urogenital system. HAE follows a painful, unpredictable and potentially fatal course and is accompanied by a decrease in quality of life due to the unpredictability and frequency of the attacks and the accompanying emotional and physical distress. The goal of management is to prevent or reduce the frequency of the attacks and thus improve the patient's quality of life. Long-term prophylaxis is generally proposed to patients when on-demand therapies are insufficient for achieving a suitable quality of life. The therapies available in Québec include a plasma-derived C1-INH concentrate (Berinert™) on the *Liste des produits du système du sang du Québec* as a replacement therapy and a kinin-kallikrein pathway antagonist (Firazyr™) on the *List of Medications* with exception drug status for the treatment of acute attacks.

In Québec, it is estimated that between 120 and 150 people have HAE and that about a hundred of them have been diagnosed. Although the disease is generally well controlled, its management is quite burdensome, whether because of the administration of the treatment (venous access problems), the frequency and duration of the injections or even the equipment that patients have to carry with them when travelling.

Results

Efficacy

In terms of the efficacy of the treatment observed during the pivotal study, there was a significant reduction in the monthly attack rate in the order of 73 to 87% compared to placebo during the 26-week treatment period. There was a similar response with regard to moderate and severe attacks and attacks requiring on-demand treatment (0.21-0.42 per month for the lanadelumab groups vs. 1.64 per month for the placebo group). More than half of the lanadelumab-treated patients experienced a greater than 90% attack rate reduction relative to the run-in period. In concrete terms, this clinical response meant 4.3 to 4.7 additional days with no HAE symptoms per 4-week period. No comparative data with plasma-derived C1-INH concentrates are currently available.

Quality of evidence: low

Safety

Most of the patients in the pivotal study reported adverse events. For the most part, they were mild to moderate in severity and were often injection site reactions. Two transient hypersensitivity reactions were reported, and low titers of antidrug antibodies were detected in approximately 10% of the patients, but they had no apparent impact on the drug's pharmacokinetic properties or the treatment's efficacy.

Quality of evidence: low

Quality of life

On the whole, in the pivotal study, proportionately more patients in the lanadelumab-treated groups (63.0 to 80.8%) reported a clinically significant improvement in their quality of life than those in the placebo group (36.8%), based on the AE-QoL instrument.

The few patients consulted who had tried lanadelumab in a clinical study reported that the treatment had a positive impact on their quality of life. In their opinion, the subcutaneous route of administration and the frequency of injection (every other week) are two important advantages.

Quality of evidence: very low

Therapeutic value

The experts consulted consider the clinical results promising. However, some deplored the absence of active comparators (novel mechanism of action), the small size of the groups (variability in the demographic characteristics and clinical efficacy) and the short duration of follow-up (medium- and long-term efficacy and safety). Patients and some of the experts consulted consider the administration of lanadelumab more convenient (route of administration and frequency), but more robust data are needed to demonstrate a significant improvement in quality of life.

As well, although the clinical results seem promising, lanadelumab is being marketed in Québec at a time when prophylactic management of HAE is based on an effective physiological treatment (replacement therapy) whose safety is supported by multi-year follow-ups. For these reasons, the members of the Groupe d'experts sur les produits du système du sang consider that the evidence is still too immature to confidently recognize the therapeutic value of lanadelumab.

Deliberation concerning Takhzyro™

The members of the Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) unanimously refused to recognize the therapeutic value of lanadelumab (Takhzyro™) for the systematic prevention of hereditary angioedema (HAE) attacks in adults and adolescents. Consequently, the Committee's members were unanimously of the opinion that it is neither fair nor reasonable to add the drug lanadelumab (Takhzyro™) to the *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Reasons for the unanimous position

- The members felt that the evidence is still too immature to guarantee the long-term safety of a product that is in a new class of therapeutic agents for the treatment of HAE. Uncertainties regarding certain safety aspects, such as the drug's specificity and laboratory results, have raised some concerns over the consequences of its administration over multiple years.
- The members acknowledged that the efficacy results point to significant clinical effects, as evidenced notably by the reduction in the number of attacks and by the proportion of patients who did not experience any attacks during the 26 weeks of treatment. However, the members stressed that the extent of the clinical gain is difficult to determine in the absence of comparators actively used in clinical practice.
- The members considered the currently prescribed treatment efficacious for most patients with type 1 or type 2 HAE. Furthermore, its past use in the management of HAE points to a favourable safety profile. Against this backdrop, the Committee's members advise caution.
- However, the Committee's members recognized a small subgroup of patients with type 1 or type 2 HAE whose health needs are still unmet and who could benefit from lanadelumab (Takhzyro™).

INESSS's recommendation

In light of the available data, INESSS considers that adding lanadelumab (Takhzyro™) to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the systematic prevention of hereditary angioedema attacks (HAE) in adults and adolescents with type 1 or 2 HAE would not constitute a fair and reasonable option. More data are needed to support the introduction of this drug.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAM	Anticorps antimédicament
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AOH	Angioœdème héréditaire
aPTT	Temps de céphaline activée (<i>activated partial thromboplastin time</i>)
C1-INH	Inhibiteur de la C1 estérase
ECR	Essai clinique randomisé
ÉI	Événement indésirable
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
ICER	Institute for Clinical and Economic Review (États-Unis)
IMC	Indice de masse corporelle
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
i.v.	Voie d'administration intraveineuse
kg	Kilogramme
MCID	Différence minimale cliniquement importante (<i>minimal clinically important difference</i>)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramme
mL	Millilitre
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCT	Prophylaxie à court terme
PLT	Prophylaxie à long terme
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
s.c.	Voie d'administration sous-cutanée
UI	Unité internationale

GLOSSAIRE

Anticorps antimédicament

Anticorps développés par le patient et dirigés contre un antigène thérapeutique, dans ce cas-ci, le lanadélumab. Ces anticorps peuvent parfois inactiver l'effet thérapeutique convoité [Jullien, 2012].

Œdème

Gonflement d'un tissu, sous l'effet d'une accumulation inhabituelle de liquide séreux, en général du sérum sanguin, à l'intérieur de divers tissus et tout particulièrement du tissu conjonctif, du revêtement cutané ou des muqueuses¹.

Prophylaxie

Ensemble des moyens destinés à prévenir l'apparition, la propagation ou l'aggravation des maladies².

Traitement sur demande

Administration ponctuelle de traitements en réponse à l'apparition de symptômes liés à une maladie et visant à en freiner la progression. En ce qui concerne l'angioœdème héréditaire, le traitement sur demande vise à empêcher la progression de l'œdème et à en accélérer le décours [Betschel *et al.*, 2014].

¹ Vulgaris Médical. Œdème (généralités) [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/oedeme-generalites> (consulté le 12 mai 2019).

² Centre national de ressources textuelles et lexicales (CNRTL). Prophylaxie [site Web]. Disponible à : <https://www.cnrtl.fr/lexicographie/prophylaxie> (consulté le 21 mars 2019).

1. MANDAT

Le fabricant, Shire Pharma Canada ULC (maintenant Takeda), a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit Takhzyro^{MC} (lanadélumab), indiqué pour la prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents. Takhzyro^{MC} n'est pas destiné au traitement des crises d'AOH aiguës. Il s'agit d'une première demande d'évaluation pour ce produit.

L'INESSS a procédé à l'évaluation de Takhzyro^{MC} et transmettra ses recommandations au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) concernant son ajout éventuel à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les comparateurs [Haegarda^{MC}](#) et [Cinryze^{MC}](#), déjà évalués par l'INESSS [2018; 2016], sont inscrits à cette liste. Une mise à jour des études cliniques liées à ces deux produits sera abordée dans cet avis. Les informations relatives à la demande d'évaluation déposée par le fabricant sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant

FABRICANT	Shire Pharma Canada ULC, maintenant Takeda
MARQUE DE COMMERCE	Takhzyro ^{MC}
INGRÉDIENT ACTIF	Lanadélumab injectable, anticorps monoclonal humain recombinant (de type IgG1 / chaîne légère kappa)
FORME PHARMACEUTIQUE	Solution pour injection sous-cutanée
TENEUR(S)	300 mg / 2 ml
POSOLOGIE	300 mg toutes les 2 semaines; l'administration de 300 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée si l'AOH est bien maîtrisé (absence de crise durant 6 mois)
DATE D'ÉMISSION DE L'AVIS DE CONFORMITÉ PAR SANTÉ CANADA	19 septembre 2018
INDICATION RECONNUE PAR SANTÉ CANADA	Pour la prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents. Takhzyro ^{MC} n'est pas destiné au traitement des crises d'AOH aiguës.
INDICATION DEMANDÉE À L'INESSS	Identique à celle actuellement reconnue par Santé Canada
LISTE(S) POUR LAQUELLE LA DEMANDE EST FAITE	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

Un résumé des caractéristiques du produit telles que les propriétés pharmacocinétiques et les étapes d'inactivation des pathogènes se trouve dans l'annexe A.

2. DÉMARCHE D'ÉVALUATION

2.1. Données issues de la littérature et du fabricant

- Recherche documentaire concernant les dimensions thérapeutique (efficacité, innocuité, qualité de vie) et économique afin de compléter l'information soumise par le fabricant (annexe B);
- Évaluation de la qualité des études cliniques, extraction des données et appréciation de la preuve (annexe C, D et E);
- Synthèse narrative des données.

2.2. Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise :
 - d'un comité consultatif (experts cliniques);
 - de consultations auprès d'experts en angioœdème héréditaire;
 - des données collectées auprès de patients atteints d'angioœdème héréditaire, grâce à des sondages réalisés par l'INESSS et distribués par l'intermédiaire de l'association Angio-Œdème Héréditaire du Québec ainsi qu'à des entrevues téléphoniques (annexe F);

2.3. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une grille multicritère afin de guider le processus de consultation ainsi que le processus de délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions (CSEMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et experts consultés ont déclaré leurs intérêts ou leur rôle. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis. Une large majorité de personnes ayant participé au processus d'élaboration du présent avis n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts ou de rôles relatifs à l'objet d'évaluation.

3. BESOIN DE SANTÉ

3.1. Angioœdème héréditaire

L'angioœdème héréditaire (AOH) est une maladie génétique autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1 cas pour 50 000 personnes [Bork et Davis-Lorton, 2013; Bowen *et al.*, 2010; Agostoni et Cicardi, 1992]. L'évolution de la maladie de l'AOH est douloureuse, imprévisible et potentiellement mortelle. Les manifestations cliniques de l'AOH débutent habituellement vers l'âge de 11 ans et persistent toute la vie du patient [Bork *et al.*, 2006]. Cette maladie est caractérisée par la survenue d'œdèmes (ci-après appelés « crises ») non inflammatoires, transitoires et récidivants affectant les tissus sous-cutanés du visage, du tronc ou des membres ou les tissus sous-muqueux des voies respiratoires supérieures, du système digestif ou du système urogénital [Craig *et al.*, 2019]. Non traitées, ces crises peuvent durer de 3 à 7 jours.

La fréquence des crises est très variable chez les patients atteints d'AOH [Riedl *et al.*, 2017a]. La grande majorité d'entre elles peuvent se manifester aux extrémités et à l'abdomen. Ces dernières peuvent notamment s'accompagner de douleur aiguë, de nausée, de vomissement et parfois de diarrhée et de choc hypovolémique [Bork *et al.*, 2019]. Les crises laryngées sont moins fréquentes, mais potentiellement fatales, en particulier chez les patients qui n'ont pas encore été diagnostiqués [Bork *et al.*, 2012]. Près de la moitié des patients atteints d'AOH en subissent au moins une au cours de leur vie [Bork *et al.*, 2006; Agostoni et Cicardi, 1992]. Les événements déclencheurs des crises d'AOH sont variables et restent difficiles à déterminer. Il existe de nombreux déclencheurs connus, tels le stress psychologique, la maladie ou les changements hormonaux; cependant, de nombreuses crises peuvent avoir lieu sans déclencheur spécifique [FDA, 2018b; Riedl *et al.*, 2017a]. La gravité des crises est très variable et peut différer considérablement d'un patient à un autre, et ce, même au sein des membres d'une même famille [Riedl *et al.*, 2017a].

3.1.1. Fardeau de la maladie

L'imprévisibilité et la fréquence des crises de même que la détresse physique et émotionnelle qui les accompagnent affectent la qualité de vie des patients et peuvent mener à des dépressions et des troubles anxieux [Riedl *et al.*, 2017a]. La crainte de gonflement du larynx et le besoin d'accéder rapidement à des soins d'urgence imposent des restrictions aux patients et à leurs proches (travail, voyage, école, activités sociales) [FDA, 2018b; Riedl *et al.*, 2017a]. Les progrès récents des traitements, plus efficaces et plus faciles à utiliser, ont permis de réduire ce fardeau sans toutefois l'enrayer [Banerji *et al.*, 2018a; Christiansen *et al.*, 2015].

3.1.2. Perspective des patients

Les patients consultés ont rapporté que le fardeau de la maladie se faisait sentir dès l'adolescence. Certains pensaient d'ailleurs ne jamais terminer leur scolarité. En plus des crises, les patients ont confié que la fatigue permanente liée à leur condition avait des répercussions néfastes sur leur quotidien. Les changements hormonaux ont été mentionnés par les femmes comme étant un élément déclencheur majeur. Certains ont par ailleurs dit avoir dû cesser de travailler à la suite de l'arrivée de leur ménopause.

Selon les patients qui ont des enfants également atteints d'AOH, ces derniers doivent demeurer très prudents dans leurs activités afin d'éviter les traumatismes. Certains parents ont révélé qu'une dent qui branle pouvait engendrer une crise.

3.1.3. Types d'AOH

L'AOH est typiquement causé par un déficit (type 1) ou un dysfonctionnement (type 2) de l'inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH), mais peut également être le résultat d'autres dérèglements moléculaires. L'AOH de type C1-INH normal (auparavant appelé type 3), comme son nom l'indique, présente des niveaux plasmatiques et fonctionnels de C1-INH normaux, bien que les symptômes soient similaires aux types 1 et 2 [Banerji *et al.*, 2018a]. Le tableau 2 présente les types d'AOH ainsi que les résultats de laboratoires principaux qui permettent d'en préciser le diagnostic [Maurer *et al.*, 2018].

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et moléculaires des principaux types d'angioedème héréditaire

TYPE	1	2	C1-INH NORMAL
Prévalence	~ 85 %	~ 15 %	Très rare
Concentration plasmatique de C1-INH*	Faible	Normale / élevée	Normale
Activité de C1-INH*	Faible	Faible	Normale
Mutation associée	> 450 répertoriées dans le gène SERPING1 et 20-25 % <i>de novo</i>		FXII, ANGPTI, PLG, autres

* Voir Charest-Morin *et al.*, 2018 pour les intervalles de référence utilisés au Canada.

Le C1-INH appartient à la famille des inhibiteurs de la protéase à sérine (serpine) et contrôle l'activation de plusieurs cascades, dont les systèmes fibrinolytique, du complément, de contact et de la coagulation, comme illustrés en partie dans la section 4.1. Le diagnostic de l'AOH avec C1-INH normal est difficile puisqu'il n'existe aucun test direct pour l'identifier [Zuraw, 2018]. Son étiologie fait d'ailleurs toujours l'objet d'études et quelques sous-types ont déjà été identifiés [Zuraw, 2018].

3.1.4. Prise en charge thérapeutique de l'AOH

Chez de nombreux patients, le diagnostic initial peut être difficile à établir, parce que l'AOH est souvent confondu avec l'angioedème allergique ou avec l'appendicite en cas de crises abdominales [Otani *et al.*, 2017; Zanichelli *et al.*, 2016]. Plusieurs années peuvent s'écouler avant le diagnostic de la maladie et sa prise en charge adéquate [Banerji *et al.*, 2018a; FDA, 2018b]. Les conséquences d'un diagnostic erroné (traitement

inapproprié, interventions et hospitalisations inutiles) peuvent être lourdes pour le patient et ses proches [FDA, 2018b].

La présentation clinique des crises d'AOH (intra et inter-patient) est très variable et la prise en charge thérapeutique doit conséquemment être individualisée et itérative [Maurer *et al.*, 2018; Raguet, 2015; Zuraw *et al.*, 2013]. Les approches thérapeutiques incluent des traitements sur demande ainsi qu'une prophylaxie à court (PCT) ou à long terme (PLT), ayant pour objectif de prévenir ou de réduire la fréquence et la gravité des crises d'AOH et, ainsi, d'améliorer la qualité de vie des patients [Betschel *et al.*, 2014]. La PLT est généralement proposée lorsque les traitements sur demande ne sont pas suffisants pour obtenir une qualité de vie adéquate. La pertinence thérapeutique de cette approche peut être revue de manière ponctuelle. Les critères généralement considérés pour la prescription d'une PLT incluent les préférences du patient, la fréquence et l'intensité des crises, l'historique d'interventions chirurgicales ou d'hospitalisations, l'aptitude à s'autoadministrer le traitement [Betschel *et al.*, 2014]. Par ailleurs, en plus de l'importance attribuée à un traitement individualisé, l'enseignement au patient constitue un volet primordial de la prise en charge. En effet, il est essentiel que le patient puisse reconnaître les crises et qu'il puisse procéder à leur traitement précoce puisque l'efficacité des traitements en dépend [Lumry *et al.*, 2018b]. Le patient doit également être formé pour procéder lui-même, ou avec l'aide d'un proche aidant, à l'administration (i.v. ou s.c.) du traitement [Busse *et al.*, 2015]. Cette auto-administration serait d'ailleurs associée à une amélioration de la qualité de vie par rapport à l'administration en milieu hospitalier puisqu'elle permet de traiter les crises plus rapidement [Wang *et al.*, 2015; Levi *et al.*, 2006]. L'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement de l'AOH de type 1 et 2 est présenté dans le tableau 3, avec les prises en charge pour lesquelles ils sont généralement utilisés.

Tableau 3. Traitements de l'AOH de type 1 et 2

TRAITEMENT (INGRÉDIENT ACTIF)	SUR DEMANDE	PROPHYLAXIE		VOIE D'ADMINISTRATION		
		COURT TERME	LONG TERME	I.V.	S.C.	ORAL
Plasma congelé	✓			✓		
Concentré de C1-INH dérivé du plasma recombinant humanisé	✓ ✓	✓	✓	✓ ✓	✓	
Inhibiteur de la kallicréine (ecallantide)	✓				✓	
Antagoniste du récepteur à la bradykinine (icatibant)	✓				✓	
Androgènes atténués (p. ex. danazol)		✓	✓			✓
Anti-fibrinolytiques (p. ex. acide tranexamique)		✓	✓			✓

Sigles et abréviations : C1-INH : Inhibiteur de la C1 estérase; I.V. : Intraveineux; S.C. : Sous-cutanée.

En ce qui concerne la prise en charge des patients avec AOH de type C1-INH normal, il n'y a pas suffisamment de données cliniques pour recommander ou non le recours à la PLT. Du point de vue du choix du produit, puisque l'AOH avec C1-INH normal est constitué de plusieurs sous-groupes différents, il est attendu qu'un traitement donné n'aura pas la même réponse clinique pour tous. Pour ces patients, le cheminement thérapeutique est empirique [Betschel *et al.*, 2014].

3.2. Contexte québécois

3.2.1. Prise en charge thérapeutique

Au Québec, les experts consultés estiment qu'entre 120 et 150 personnes seraient atteintes d'AOH et qu'une centaine d'entre elles seraient diagnostiquées. La majorité des patients sont suivis par des spécialistes localisés dans quelques centres des régions de Montréal, de Lanaudière et de Québec.

La prise en charge préconisée par les cliniciens du Québec prévoit un traitement en prophylaxie pour la plupart des patients, spécialement ceux qui n'arrivent pas à contrôler leur maladie avec des traitements sur demande. Cette approche permet de limiter le nombre de crises, de diminuer le risque d'une administration tardive et moins efficace du traitement et également de diminuer les chances de survenue d'une crise laryngée. Selon les experts consultés, de 60 à 75 % des patients atteints d'AOH au Québec reçoivent un traitement en prophylaxie, la majorité utilisant le concentré de C1-INH dérivé du plasma. Le recours aux agents anti-fibrinolytiques, surtout pour les patients adolescents, et aux androgènes atténués n'est pas très répandu.

Trois produits figurent sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et un produit figure sur la liste des médicaments de la RAMQ pour la prise en charge de l'AOH de type 1 et 2. Leurs indications reconnues et leur usage courant selon la pratique des experts consultés sont présentés dans le tableau 4 [CSL Behring, 2017a; CSL Behring, 2017b; Shire Orphan Therapies, 2015; ViroPharma Biologics, 2015].

Tableau 4. Traitements de l'AOH de type 1 et 2 au Québec

PRODUIT	MÉCANISME D'ACTION	LISTE	INDICATION SANTÉ CANADA	USAGE ACTUEL
Cinryze^{MC} Shire Pharma Canada	Remplacement C1-INH	PSSQ	Pour la prévention de routine des crises d'AO chez les adultes et les adolescents souffrant d'AOH	Non distribué
Haegarda^{MC} CSL Behring Canada	Remplacement C1-INH	PSSQ	Pour la prévention de routine des crises d'AOH chez les patients adolescents et adultes.	Non distribué
Beriner^{MC} CSL Behring Canada	Remplacement C1-INH	PSSQ	Pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'AOH d'intensité modérée ou grave	Crises aiguës – i.v. PCT – i.v. (hors indication) PLT – i.v. et s.c. (hors indication)
Firazyr^{MC} Shire Pharma Canada	Antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine	RAMQ	Pour le traitement des crises aiguës d'AOH causées par un déficit de C1-INH chez les adultes*	Crises aiguës – s.c. 12 seringues par année

* Dont le diagnostic d'AOH de type 1 ou 2 a été confirmé par un dosage antigénique ou fonctionnel de C1-INH inférieur aux valeurs normales; et ayant subi au moins une crise aiguë d'AOH confirmée médicalement.

Abréviations : AO : Angioedème; AOH : Angioedème héréditaire; C1-INH : Inhibiteur de la C1-estérase; i.v. : Intraveineux; PCT : Prophylaxie à court terme; PLT : Prophylaxie à long terme; PSSQ : Produits du système du sang du Québec; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; s.c. : Sous-cutanée.

Notons que l'utilisation hors indication du Beriner^{MC} en PLT a également été observée dans d'autres pays, notamment en Allemagne [Bork *et al.*, 2019].

3.2.2. Perspective des patients

Les patients consultés sont d'avis que le diagnostic de l'AOH qui permet une prise en charge adéquate demeure un problème de taille. Selon certains, la prise en charge est plus rapide lorsque d'autres membres de la famille sont déjà suivis. Une fois suivi par l'un des experts dans le domaine (ils sont très peu au Québec), le patient recevra des traitements plus adéquats.

« Une fois que tu es pris en charge, ça va bien ».

Pour la prévention des crises, les patients ont rapporté recourir au Beriner^{MC}. Ils l'utilisent également comme traitement sur demande. Tandis que certains s'administrent le Beriner^{MC} par voie intraveineuse (périphérique ou « port-à-cath »), certains ont dû opter pour la voie sous-cutanée, soit une administration hors indication. Ces derniers ont mentionné avoir dû opter pour cette voie en raison de problèmes importants d'accès veineux. Quelques répondants ont dit ne pas avoir de complications des voies veineuses pour le moment, mais ont confié être préoccupés à long terme. La fréquence d'utilisation et les doses du Beriner^{MC} varient au sein du groupe de patients consultés. Les traitements en prophylaxie employés par les patients avant le Beriner^{MC} incluent les dérivés hormonaux tels le danazol, le Windstrol^{MC} et le Micronor^{MC}, ainsi que l'acide tranexamique (Cyclokapron^{MC}). Pour le traitement rapide de leurs crises aiguës, plusieurs patients ont dit opter pour le Firazyr^{MC}.

Les patients consultés ont soulevé que, bien que l'autogestion de leur maladie leur permette de prévoir et de traiter rapidement leurs crises, en plus de leur donner une plus grande autonomie, celle-ci s'accompagne d'une charge mentale parfois difficile à porter.

Les patients en connaissent beaucoup sur leur maladie, mais, à l'inverse, certains déplorent le manque de connaissances et de sensibilisation des intervenants du système de santé.

3.3. Besoin non comblé

Malgré l'arrivée de nouveaux produits sur le marché, il existe toujours un besoin non comblé en matière de traitements moins invasifs, ayant moins d'effets secondaires, améliorant la prévention des crises pour éventuellement aboutir à un traitement curatif [FDA, 2018b].

Les experts consultés rapportent que la majorité des patients atteints d'AOH de type 1 et 2 parviennent à bien contrôler leur maladie à l'aide de concentrés plasmatiques de C1-INH en prophylaxie, avec un bénéfice certain sur la qualité de vie. Son administration requiert toutefois un bon accès veineux, ce qui peut se révéler problématique en cas d'injections répétées. L'installation d'un cathéter permanent est parfois envisagée, mais représente un fardeau additionnel accompagné de risques tels que l'occlusion, la thrombose et l'infection [Riedl *et al.*, 2017a]. Un produit administrable par voie sous-cutanée pourrait se révéler bénéfique pour certains patients. De plus, il existe un petit nombre de patients qui ne répondent pas de façon optimale aux traitements prophylactiques existants.

3.3.1. Perspective des patients

Les patients consultés ont rapporté que, malgré le fait qu'ils parviennent à diminuer la fréquence de leurs crises par les traitements en prophylaxie, l'impact de ces derniers sur leur qualité de vie n'est pas à négliger. Certains ont confié ne pas voyager en raison du matériel imposant à transporter (plusieurs fioles dans une valise en plus du matériel pour les injections intraveineuses) et de la nécessité de maintenir le produit à la bonne température. Quelques patients ont ajouté devoir s'assurer de la proximité d'un CLSC en cas de problème d'accès veineux. Le temps requis pour une administration intraveineuse serait en moyenne de 40 minutes (30 minutes de préparation et 10 minutes d'injection) et de 45 minutes pour l'administration sous-cutanée. Certains patients ont mentionné avoir besoin d'un proche aidant pour les injections. Pour leur part, les usagers du Berinert^{MC} en sous-cutané ont souligné certains inconvénient liés au traitement, notamment la douleur lors de l'administration, les volumes de produit à injecter, le temps de préparation (dissolution lente du produit) ainsi que, pour certains, l'efficacité inférieure au Berinert^{MC} intraveineux. Les patients dont la fréquence d'administration est de 2-3 fois par semaine ont révélé que leur qualité de vie en était affectée.

Interrogés sur les besoins non comblés, les répondants ont d'emblée exprimé le désir d'avoir accès à un traitement dont l'administration et la fréquence seraient plus avantageuses, ce qui leur permettrait d'aspirer à une meilleure qualité de vie. Les parents d'enfants atteints d'AOH ont pour leur part souligné le manque d'options de traitement pour leurs enfants. Ils ont par ailleurs confié être inquiets à l'idée d'administrer des produits à leurs enfants par la voie intraveineuse lorsqu'ils auront l'âge requis.

Finalement, les patients atteints d'AOH avec C1-INH normal (type 3) ont également soulevé le manque d'options de traitements leur étant offerts. Ces personnes demeurent toutefois conscientes des défis que pose la complexité de leur condition.

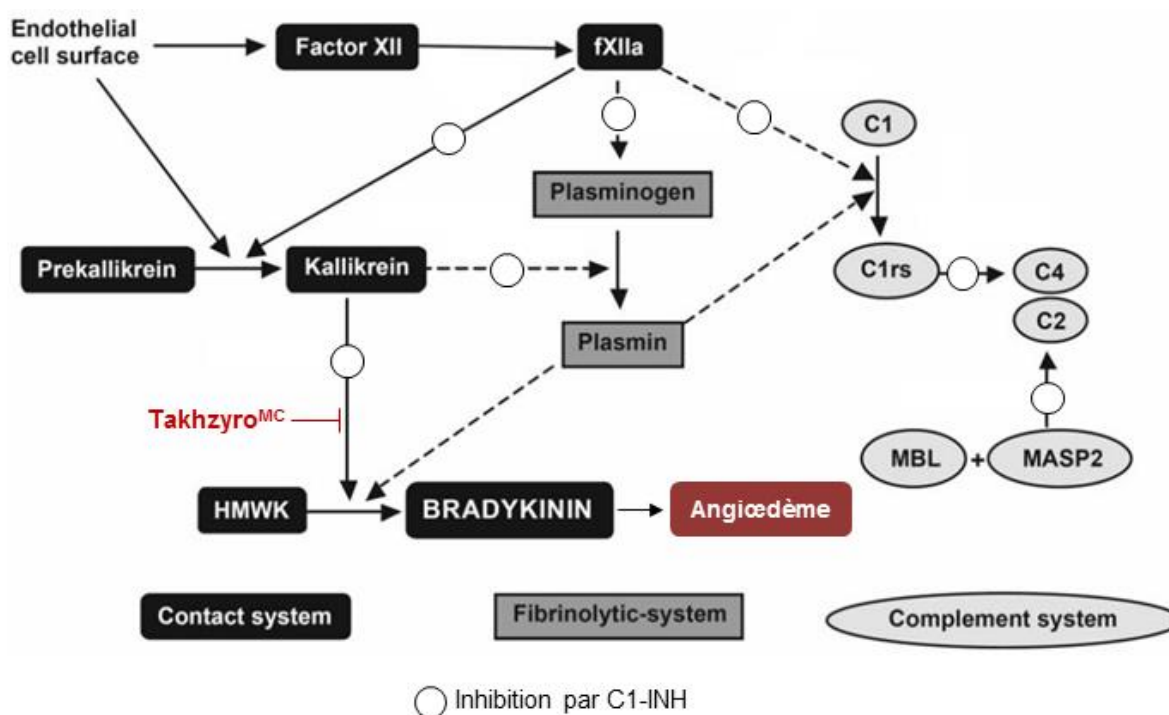
4. DESCRIPTION DU PRODUIT TAKHZYRO^{MC} (LANADÉLUMAB)

4.1. Mode d'action

La formation des œdèmes caractéristiques de l'AOH de type 1 et 2 est causée par une activation de la voie de contact résultant en une production accrue de bradykinine, un puissant vasodilatateur qui augmente la perméabilité vasculaire. La bradykinine est générée à partir du kininogène de haut poids moléculaire qui est scindé par la kallibréine plasmatique, une réaction enzymatique régulée par la serpine C1-INH. L'intensification de l'activité de la kallibréine plasmatique chez les patients AOH déficients en C1-INH peut être corrigée par l'administration exogène de concentrés plasmatiques de C1-INH [Lumry *et al.*, 2013].

Le lanadélumab est un anticorps monoclonal humanisé (de type IgG1/ chaîne légère κ) qui se lie et inhibe l'activité protéolytique de la kallibréine plasmatique. Il permet ainsi la prévention des crises d'angioœdèmes en limitant la production de bradykinine [Shire Pharma, 2018]. Ce mécanisme ainsi que le rôle central joué par le C1-INH dans cette cascade sont illustrés dans la figure 1.

Figure 1. Régulation de la voie de contact de la voie de la coagulation



Source : Illustration modifiée de Bork et Davis-Lorton, 2013.

La formation des crises d'angioœdèmes chez les patients AOH dont les niveaux quantitatifs et fonctionnels de C1-INH sont normaux n'est pas encore complètement comprise.

4.2. Indications thérapeutiques et décision de remboursement

Les avis des agences réglementaires du Canada, des États-Unis et de l'Europe sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Indications reconnues par les agences réglementaires du Canada, des États-Unis et de l'Europe

AGENCE RÉGLEMENTAIRE	DATE D'APPROBATION INITIALE	INDICATION
FDA*	23 août 2018	En prophylaxie pour la prévention des crises d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus.
SANTÉ CANADA†	19 septembre 2018	Pour la prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents. Takhzyro n'est pas destiné au traitement des crises d'AOH aiguës.
EMA‡	18 octobre 2018	Pour la prévention de routine de crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus.

* FDA approves new treatment for rare hereditary disease. Disponible à : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-new-treatment-rare-hereditary-disease> (consulté le 26 février 2019).

† Sommaire de décision réglementaire – Takhzyro. Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?lang=fr&linkID=RDS00477> (consulté le 26 février 2019).

‡ Summary of opinion (initial authorisation) - Takhzyro. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-takhzyro_en.pdf (consulté le 26 février 2019).

Sigles et abréviations : EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration.

Il est à noter que la Haute Autorité de Santé (HAS) a accordé une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) au lanadélumab injectable « pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) de type 1 et 2 chez les patients âgés de 12 ans et plus, lorsque les traitements indiqués dans la prévention de routine sont inefficaces ou indisponibles » en attendant les résultats d'analyse d'efficacité pour des raisons de nature économique³. La HAS n'a cependant pas accordé d'ATU pour la prévention de routine chez les patients de type 1, 2 ou C1-INH normal lorsque les traitements indiqués dans la prévention de routine sont efficaces ou disponibles, ni chez les patients de type C1-INH normal, même si les traitements indiqués dans la prévention de routine sont inefficaces ou indisponibles.

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) effectue présentement une évaluation de l'efficacité et du rapport coût-utilité du lanadélumab dans la prévention des crises d'AOH dans les limites de l'autorisation de commercialisation⁴. Le rapport devrait être publié en août 2019.

³ Haute Autorité de Santé (HAS). Décision n° 2019.0002/DC/SEESP du 9 janvier 2019 du collège de la Haute Autorité de Santé constatant l'impact significatif du produit TAKHZYRO (lanadelumab) sur les dépenses de l'assurance maladie. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-01/dc_2019.0002_eco_eff_takhzyro_cd_2019_01_09_vd.pdf.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema – Final scope. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10333/documents/final-scope-2>.

5. VOLET THÉRAPEUTIQUE – TAKHZYRO^{MC} (LANADÉLUMAB)

5.1. Résultats de la recherche documentaire – lanadélumab

Dans la période allant de 1995 à 2019, 3 publications ont été repérées [Banerji *et al.*, 2018b; Banerji *et al.*, 2017; Chyung *et al.*, 2014]. Celles-ci présentent des résultats de pharmacocinétique et de pharmacodynamique, d'immunogénicité, d'efficacité, d'innocuité et d'impact sur la qualité de vie du lanadélumab. Dans le cadre de la présente évaluation, l'INESSS a retenu les données provenant d'une publication liée à l'étude pivot de phase 3 [Banerji *et al.*, 2018b]. Les publications de Chyung (étude DX-2930-01; [2014]) et de Banerji (étude DX-2930-02; [2017]) n'ont pas été retenues : la première a été menée sur des patients sains alors que la deuxième a évalué principalement les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du lanadélumab, et dont les résultats d'innocuité et d'efficacité sont difficilement projetables aux conditions d'utilisation actuellement prescrites. Plusieurs abrégés rapportant des résultats préliminaires d'une étude de prolongation ont été repérés et seront utilisés pour soutenir les principaux constats [Lumry *et al.*, 2018c; Riedl *et al.*, 2018].

5.2. Description des études repérées

5.2.1. Étude pivot DX-2930-03 (HELP)⁵

Cet essai multicentrique de phase 3, randomisé en groupe parallèle et réalisé à double insu, visait à évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'impact sur la qualité de vie du lanadélumab par rapport au placebo [Banerji *et al.*, 2018b]. Au total, 125 patients⁶ atteints d'AOH de type 1 ou 2 ont été randomisés dans un ratio 2:1 pour recevoir le lanadélumab ou le placebo. L'un des 3 régimes posologiques suivants, administrés sur une période de 26 semaines, a ensuite été assigné aux patients du groupe lanadélumab : 1) 150 mg toutes les 4 semaines; 2) 300 mg toutes les 4 semaines, et 3) 300 mg toutes les 2 semaines. Soulignons que les patients avec AOH de type C1-INH normal n'étaient pas admissibles.

5.2.2. DX-2930-04 (HELP-OLE)⁷

Une prolongation de l'étude pivot, sans bras comparateur, est en cours et permettra d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'impact sur la qualité de vie d'une administration de

⁵ ClinicalTrials.gov. HELP Study: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study to evaluate DX-2930 for long-term prophylaxis against acute attacks of hereditary angioedema (HAE), disponible à : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586805> (consulté le 26 mars 2019).

⁶ Un patient additionnel a été randomisé au groupe 150 mg / 4 sem., mais a été exclu avant de recevoir une première dose de lanadélumab.

⁷ ClinicalTrials.gov. HELP Study ExtensionTM: An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of DX-2930 for prevention against acute attacks of hereditary angioedema (HAE), disponible à : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02741596> (consulté le 26 mars 2019).

300 mg de lanadélumab toutes les deux semaines chez 212 patients atteints d'AOH de type 1 et 2 pendant une période de 132 semaines [Shire Pharma, 2018; Riedl *et al.*, 2017b]. De ces 212 patients, 109 ont participé à l'étude DX-2930-03 (*rollover*) et 19 ont participé à l'étude DX-2930-02 [EMA, 2018a; Riedl *et al.*, 2018; Riedl *et al.*, 2017b]. Pour être admissibles, les patients dits *non rollover* devaient avoir subi au moins une crise d'AOH confirmée par l'investigateur dans les 12 semaines précédentes. Pour les patients *rollover*, la période de traitement débutait par l'administration d'une dose unique de 300 mg suivie d'une période d'attente jusqu'à l'apparition d'une première crise. Le traitement reprenait ensuite selon la posologie établie. En guise de résultats, seuls des résumés d'affiches sont disponibles [Lumry *et al.*, 2018a; Riedl *et al.*, 2018].

5.3. Efficacité clinique du lanadélumab

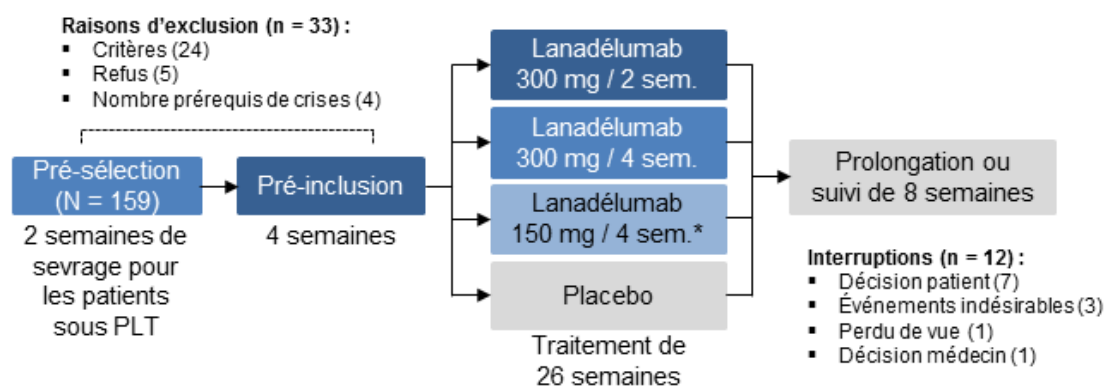
5.3.1. Étude pivot DX-2930-03 (HELP) [Banerji *et al.*, 2018b]

L'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité du lanadélumab en PLT dans la prévention des crises d'AOH par rapport au groupe placebo. Le paramètre d'évaluation considéré à cette fin était le nombre de crises durant la période de 26 semaines de traitement. Les paramètres secondaires comprenaient entre autres le nombre de crises nécessitant un traitement sur demande et le nombre de crises d'intensité modérée ou élevée. Le pourcentage de patients n'ayant rapporté aucune crise, le nombre mensuel de jours sans crise et le nombre de patients répondeurs ont aussi été analysés, entre autres paramètres, de façon exploratoire.

Cheminement des patients

Pour être admissibles, les patients devaient être âgés de 12 ans et plus, avoir un diagnostic confirmé d'AOH de type 1 ou 2 et subir au moins une crise confirmée pendant la période de préinclusion de 4 semaines. Le devis de l'étude DX-2930-03 de même que le cheminement des patients sont illustrés dans la figure 2. Au total, 9,6 % des patients ont interrompu l'étude, la plupart de leur propre gré.

Figure 2. Schéma représentant le déroulement de l'étude DX-2930-03



* Un patient a été exclu de l'analyse *per protocol*
Source : Illustration inspirée et traduite de Banerji *et al.*, 2018b.
Sigle : PLT : prophylaxie à long terme

Démographie et historique de maladie

Les principales caractéristiques des patients enrôlés dans chacun des groupes de l'étude DX-2930-03 sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. Caractéristiques des patients de l'étude HELP

CARACTÉRISTIQUES	LANADÉLUMAB			PLACEBO
Régime posologique, mg / sem.	150 / 4	300 / 4	300 / 2	s. o.
Patients, n	28	29	27	41
Âge, moyenne (É.T.)	43,4 (14,9)	39,5 (12,8)	40,3 (13,3)	40,1 (16,8)
Sexe féminin, n (%)	20 (71,4)	19 (65,5)	15 (55,6)	34 (82,9)
Ethnicité, n (%)				
Caucasien	25 (89,3)	23 (79,3)	26 (96,3)	39 (95,1)
Noir	1 (3,6)	6 (20,7)	1 (3,7)	2 (4,9)
Asiatique	2 (7,1)	0	0	0
I.M.C., moyenne (É.T.)	26,9 (4,7)	28,1 (5,1)	31,0 (7,8)	27,5 (7,7)
Type d'AOH, n (%)				
1	25 (89,3)	27 (93,1)	23 (85,2)	38 (92,7)
2	3 (10,7)	2 (6,9)	4 (14,8)	3 (7,3)
Âge moyen d'apparition des symptômes, année (É.T.)	12,0 (8,8)	14,6 (11,2)	15,0 (8,7)	11,2 (8,2)
Historique d'attaques laryngées, n patient (%)	17 (60,7)	17 (58,6)	20 (74,1)	27 (65,9)
Nombre médian d'attaques 12 mois avant l'enrôlement (ÉIQ)	34 (12-55)	24 (12-50)	20 (8-36)	30 (17-59)
PLT 3 mois avant la sélection, n patient (%)				
pC1-INH	9 (32,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	22 (53,7)
Thérapie orale*	2 (7,1)	1 (3,4)	0	1 (2,4)
Thérapie combinée†	1 (3,6)	1 (3,4)	3 (11,1)	1 (2,4)
Aucune	16 (57,1)	9 (31,0)	13 (48,1)	17 (41,5)
Nombre mensuel‡ moyen de crises durant la phase de préinclusion (É.T.)	3,2 (1,8)	3,7 (2,5)	3,5 (2,3)	4,0 (3,3)

* Inclut les androgènes atténués et les agents anti-fibrinolytiques.

† C1-INH et thérapie orale.

‡ 1 mois correspond à 28 jours.

Sigles et abréviations : pC1-INH : Inhibiteur de la C1 estérase dérivé du plasma; É.T. : Écart type; ÉIQ : Écart interquartile; IMC : Indice de masse corporelle; PLT : Prophylaxie à long terme; s. o. : Sans objet.

On remarque des proportions légèrement variables des patients de sexe féminin (55,6 à 82,9 %) de même qu'une distribution inégale du recours à la prophylaxie dans les 3 mois avant l'étude, de l'ordre de 31,0 à 57,1 % pour l'absence de prophylaxie et de 32,1 à 62,1 % pour l'utilisation de concentrés plasmatiques de C1-INH.

Résultat d'efficacité clinique

Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 7. En résumé, le nombre mensuel moyen de crises⁸ a été significativement plus faible dans les groupes traités au lanadélumab (0,48 [150 mg / 4 sem.], 0,53 [300 mg / 4 sem.] et 0,26 [300 mg / 2 sem.]) que dans le groupe contrôle (1,97). Une diminution similaire par rapport au groupe placebo a également été observée en ce qui concerne le recours au traitement sur demande (de 74 à 87 %; plus de détails à l'annexe D) et du nombre de crises d'intensité modérée ou élevée (70 à 83 %). Les sites corporels étaient semblablement affectés, à l'exception du groupe 300 mg / 4 sem. dans lequel une proportion plus grande de crises abdominales a été rapportée (74,3 %) aux dépens des crises périphériques (24,8 %). Notons finalement que le lanadélumab n'a pas eu d'impact significatif sur la durée moyenne des crises (entre 26,0 et 35,6 heures) par rapport au placebo (33,5 heures) et qu'un important effet placebo a été observé (de 4,0 à 1,97 crises par mois).

Tableau 7. Résultats cliniques liés aux paramètres primaires et secondaires

PARAMÈTRES	LANADÉLUMAB			PLACEBO
Régime posologique, mg/sem.	150/4	300/4	300/2	s. o.
N patients	28	29	27	41
Nombre mensuel* moyen de crises (IC à 95 %)	0,48 (0,31-0,73)	0,53 (0,36-0,77)	0,26 (0,14-0,46)	1,97 (1,64-2,36)
Ratio vs placebo (IC à 95 %)	0,24 (0,15-0,39) [†]	0,27 (0,18-0,41) [†]	0,13 (0,07-0,24) [†]	s. o.
Nombre de crises (%) [% patient]	84 (100) [60,7]	105 (100) [69,0]	46 (100) [55,6]	572 (100) [97,6]
Abdominale	38 (45,2) [50,0]	78 (74,3) [58,6]	23 (50,0) [33,3]	245 (42,8) [85,4]
Laryngée	3 (3,6) [3,6]	1 (1,0) [3,4]	3 (6,5) [11,1]	11 (1,9) [19,5]
Périphérique	43 (51,2) [35,7]	26 (24,8) [41,4]	20 (43,5) [33,3]	316 (55,2) [90,2]
Durée des crises				
Durée moyenne des crises, h (É.T.)	35,6 (24,9)	26,0 (21,1)	26,6 (22,7)	33,5 (23,4)
valeur P	0,77	0,22	0,33	s. o.
Traitement sur demande				
Nombre mensuel moyen de crises nécessitant tx sur demande (IC 95 %)	0,31 (0,18-0,53)	0,42 (0,28-0,65)	0,21 (0,11-0,40)	1,64 (1,34-2,00)
Ratio vs placebo (IC à 95 %)	0,19 (0,11-0,34) [†]	0,26 (0,16-0,41) [†]	0,13 (0,07-0,25) [†]	s. o.
Intensité des crises				
Nombre mensuel moyen de crises d'intensité modérée/élevée (IC à 95 %)	0,36 (0,22-0,58)	0,32 (0,20-0,53)	0,20 (0,11-0,39)	1,22 (0,97-1,52)
Ratio vs placebo (IC à 95 %)	0,30 (0,17-0,50) [†]	0,27 (0,16-0,46) [†]	0,17 (0,08-0,33) [†]	s. o.

* Un mois correspond à 28 jours.

[†] Valeur P < 0,001.

Sigles et abréviations : É.T. : Écart type; h : Heure; IC : Intervalle de confiance; j : Jours; nbre : Nombre; s. o. : Sans objet; tx : Traitement.

⁸ L'outil HAARP (*HAE Attack Assessment and Reporting Procedures*) a été utilisé pour rapporter les caractéristiques des crises, telles que le site et l'intensité, survenues pendant l'étude [Banerji *et al.*, 2018b]. Les principales définitions de cet outil se trouvent dans l'annexe D.

Des analyses exploratoires présentées dans l'annexe D ont aussi permis d'observer une réduction d'au moins 90 % de la fréquence des crises chez 55,2 à 66,7 % des patients par rapport à la phase de préinclusion. De plus, entre 31,0 % (300 mg / 4 sem.) et 44,4 % (300 mg / 2 sem.) des patients recevant le lanadélumab n'ont eu aucune crise pendant les 26 semaines de traitement, contre 2,4 % des patients du groupe contrôle. Finalement, les patients recevant le lanadélumab ont eu des symptômes d'AOH en moyenne pendant 0,7 à 1,1 jour par mois, une diminution significative par rapport aux 5,4 jours du groupe placebo.

5.3.2. Étude de prolongation DX-2930-04 (HELP-OLE)

Les caractéristiques démographiques des nouveaux patients (*non rollover*) étaient similaires à celles de l'étude pivot; cependant, le nombre mensuel moyen de crises au niveau de base (2,55) était en deçà de ceux observés chez les patients de l'étude DX-2930-03 (3,2 à 4,0) [EMA, 2018a]. Après une exposition moyenne (É.T.) de 8,21 (2,17) mois, les patients ont subi un nombre mensuel moyen de crises de 0,30, une réduction de 85,3 % (É.T. 68,4 %) par rapport à la fréquence mensuelle de base, une tendance également observée dans le nombre mensuel moyen de crises d'intensité modérée ou élevée (81,9 %). Finalement, les patients n'ont pas ressenti de symptômes d'AOH lors de 97,4 % (É.T. 6,08 %) des jours de la période de traitement [Riedl *et al.*, 2018].

5.4. Innocuité du lanadélumab

5.4.1. Événements indésirables des études DX-2930-03 et DX-2930-04

Au cours de l'étude pivot, les patients des groupes recevant le lanadélumab ont été plus nombreux que ceux du groupe placebo à rapporter des événements indésirables (ÉI) et des ÉI liés au traitement (90,5 % vs 75,6 % et 59,5 % vs 34,1 %, respectivement). Au cours de l'étude de prolongation DX-2930-04, la majorité des patients (85,8 %) ont également rapporté des ÉI liés au traitement. Les ÉI ressentis par 5 % ou plus des patients au cours de ces études sont présentés dans le tableau 8 [Banerji *et al.*, 2018b; EMA, 2018a].

Tableau 8. Événements indésirables (≥ 5 % des patients)

Événements indésirables*	Étude DX-2930-03				Étude DX-2930-04	
	Lanadélumab		Placebo		Tous	Liés
N patients	84		41		212	
Catégorie	Tous	Liés	Tous	Liés	Tous	Liés
Tous types, n (%)	76 (90,5)	50 (59,5)	31 (75,6)	14 (34,1)	182 (85,8)	89 (42,0)
Douleur site injection	36 (42,9)	35 (41,7)	12 (29,3)	11 (26,8)	76 (35,8)	
Infection des voies respiratoires supérieures	20 (23,8)	s. o.	11 (26,8)	s. o.	44 (20,8)	
Céphalée	17 (20,2)	6 (7,1)	8 (19,5)	1 (2,4)	33 (15,6)	
Érythème site d'injection	8 (9,5)	8 (9,5)	1 (2,4)	1 (2,4)	26 (12,3)	NR

Événements indésirables*	Étude DX-2930-03				Étude DX-2930-04	
	Lanadélumab		Placebo			
Échymose site d'injection	6 (7,1)	5 (6,0)	0	0	16 (7,5)	
Étourdissement/nausée	5 (6,0)	s. o.	0	s. o.	11 (5,2)	
Arthralgie	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	12 (5,7)	
Douleur au dos	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	12 (5,7)	
Infection voie urinaire	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	11 (5,2)	
ÉI grave, n (%)	4 (4,8)	0	0	0	8 (3,8)	0
ÉI menant à l'arrêt de l'étude, n (%)	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (4,9)	1 (2,4)	5 (2,4)	NR

* Les événements indésirables ont été rapportés selon les termes préférentiels de la classification MedDRA.
 Abréviations : ÉI : Événements indésirables; mg : Milligramme; N : Nombre de patients; NR : Non rapporté; s. o. : Sans objet; sem. : Semaine.

L'ÉI le plus fréquent durant l'étude pivot a été la douleur au site d'injection, ressentie par 42,9 % des patients recevant le lanadélumab et par 29,3 % de ceux recevant le placebo. Au cours de l'étude de prolongation DX-2930-04, les réactions au site d'injection sont survenues suite à l'administration d'environ 19 % des doses [Lumry *et al.*, 2018a]. Selon les auteurs, la majorité des ÉI liés au traitement étaient d'intensité légère à modérée (98,5 % [DX-2930-03]; 71,7 % [DX-2930-04]). Des ÉI d'intensité élevée sont toutefois survenus chez près de 10 % des patients (DX-2930-03 : 9,5 %; DX-2930-04 : 9,9 %) [EMA, 2018a; Shire Pharma, 2018]. Quinze ÉI graves (*serious adverse event*) ont été observés au cours de ces deux études (DX-2930-03 : 4; DX-2930-04 : 11); aucun n'était lié au traitement et aucun décès n'est survenu [EMA, 2018a].

Au cours de l'étude pivot, un patient (300 mg / 4 sem.) a été retiré après 139 jours de traitement à cause de niveaux élevés et transitoires d'aspartate et d'alanine transaminases (comorbidité). Un deuxième patient (placebo) s'est retiré du fait d'une céphalée de tension d'intensité modérée (9 heures) au jour 1. Cinq interruptions dues à des ÉI sont survenues au cours de l'étude de prolongation.

5.4.2. Réaction d'hypersensibilité

Un patient du groupe posologique 300 mg / 2 sem. de l'étude DX-2930-03 a rapporté 2 réactions d'hypersensibilité d'intensité faible et modérée. Les réactions ont été transitoires et se sont résorbées sans intervention thérapeutique [Banerji *et al.*, 2018b]. Des réactions d'hypersensibilité sont survenues à 7 occasions chez 6 patients de l'étude DX-2930-04, dont une d'intensité élevée. Trois de ces patients ont interrompu l'étude à la suite de ces réactions. Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée [EMA, 2018a].

5.4.3. Développement d'inhibiteurs

Au cours de l'étude DX-2930-03, 10 patients (11,9 %) recevant le lanadélumab et 2 patients du groupe contrôle (4,9 %) ont obtenu un résultat positif de faible titre pour des anticorps antimédicament (AAM). Des anticorps considérés neutralisants ont été détectés chez 2 patients (150 mg / 4 sem.) vers la fin de la période de traitement au jour 98 et au jour 140. L'une de ces occurrences a été transitoire [Banerji *et al.*, 2018b]. Des données préliminaires de l'étude DX-2930-04 ont montré que 19 des 212 patients (9,0 %) ont eu un résultat positif pour les AAM, avec un potentiel neutralisant pour 6 d'entre eux (2,8 % au

total). Ces occurrences ne semblent pas avoir eu d'impact sur l'efficacité ou la pharmacocinétique du lanadélumab [Banerji *et al.*, 2018b; Riedl *et al.*, 2018].

5.4.4. Résultats de laboratoire

Selon le rapport d'évaluation de la FDA, des niveaux anormaux d'enzymes hépatiques (aspartate [ASP] et alanine [ALT] aminotransférase) ou de bilirubine ont été observés chez 5 patients de l'étude pivot DX-2930-03 recevant le lanadélumab et chez 9 patients de l'étude DX-2930-04, menant à un total de 3 interruptions [FDA, 2018a]. La plupart de ces augmentations ont été transitoires et ont été associées à de la comorbidité. Cependant, ces irrégularités n'ont été observées chez aucun patient du groupe placebo.

Selon le même rapport, plus d'une vingtaine de patients de l'étude pivot ont eu une augmentation du temps de céphaline activée (aPTT). La plupart de ces augmentations étaient de moins de 10 secondes par rapport à la limite supérieure normale (39,9 secondes) et seul un patient a eu des valeurs au-delà de 1,5 fois la limite supérieure normale [FDA, 2018a]. Il est possible que ces hausses soient attribuables à l'inhibition de la kallibréine plasmatique par le lanadélumab lors du test de laboratoire et non à un désordre *in vivo* de la coagulation. Aucun saignement n'a été associé à une hausse de l'aPTT.

5.5. Impact du lanadélumab sur la qualité de vie

L'impact du lanadélumab sur la qualité de vie a été évalué au cours de l'étude DX-2930-03 à l'aide du questionnaire AE-QoL [Weller *et al.*, 2012]. Ce questionnaire, adapté à la maladie d'AOH, comporte 17 questions qui couvrent 4 domaines (activité, fatigue/humeur, peur/honte et nutrition) et qui peuvent être compilées pour générer un score total. Une diminution de ce score d'une valeur de 6 ou plus est considérée comme une amélioration cliniquement significative (MCID) de la qualité de vie [Weller *et al.*, 2016]. Les résultats principaux de cette analyse sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9. Qualité de vie évaluée à l'aide de l'outil AE-QoL entre les jours 0 et 182

PARAMÈTRES	LANADÉLUMAB			PLACEBO
Régime posologique, mg/sem.	150/4	300/4	300/2	s. o.
N patients	26	27	26	38
Diminution moyenne (É.T.)				
Score total	19,8 (19,1)*	17,4 (18,7)*	21,3 (18,4)*	4,7 (18,8)*
Activité	27,8 (23,1)	24,3 (22,7)	36,0 (22,3)	5,4 (22,7)
Fatigue/humeur	9,3 (23,6)	13,9 (23,2)	15,8 (22,8)	1,8 (23,3)
Peur/honte	22,5 (24,4)	16,3 (23,7)	17,6 (23,3)	9 (24,0)
Nutrition	19,8 (22,8)	13,3 (22,3)	18,0 (22,0)	-0,5 (22,5)
Proportion de réponders (%) [†]	65,4	63,0	80,8	36,8
Rapport de cotes (réponders) vs placebo (IC à 95 %)	3,2 (1,1-9,2)*	2,9 (1,1-8,1)*	7,2 (2,2-23,4)*	s. o.

* Valeur p < 0,05 calculée sur la différence entre les scores totaux du traitement et du placebo.

[†] Atteint le seuil MCID de -6 pour le score total.

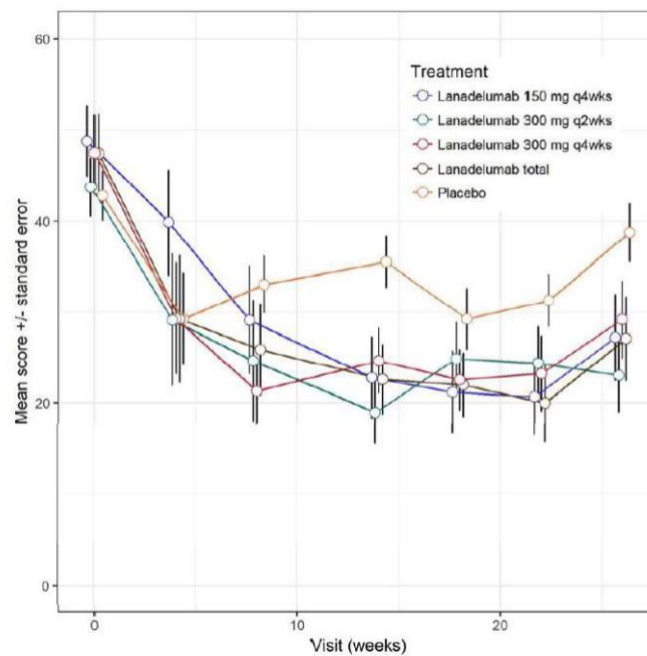
Abréviations : É.T. : Écart type; IC : intervalle de confiance; s. o. : Sans objet.

Source : Banerji *et al.*, 2018b; EMA, 2018a.

Dans l'ensemble, davantage de patients des groupes lanadélumab (63,0 à 80,8 %) ont rapporté une amélioration cliniquement significative de leur qualité de vie que du groupe placebo (36,8 %), avec une diminution moyenne du score total de l'ordre de 17,4 à 21,3 (vs 4,7). Une proportion importante de patients qui recevaient le lanadélumab n'a donc pas eu d'amélioration significative de leur qualité de vie [Banerji *et al.*, 2018b]. Le domaine avec la plus grande amélioration a été l'activité, avec une diminution moyenne (É.T.) de 29,3 (22,9) pour le bras groupé du lanadélumab contre 5,4 (22,9) pour le groupe placebo [EMA, 2018a; Lumry *et al.*, 2018c].

L'évolution du score total tout au long de l'étude est illustrée dans la figure 3. On y note une diminution rapide dès la 4^e semaine de traitement, diminution qui s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude. Une légère augmentation est observée à la toute dernière évaluation.

Figure 3. Score total du questionnaire AE-QoL à partir du jour 0 jusqu'à la fin du traitement



AE-QoL = Angioedema Quality of Life Questionnaire; ITT=intent-to-treat
 Source data: Table 1.1 (a) and Figure 1.1 (a) from patient reported outcome report number 0238.0418.1.

Source : FDA, 2018a.

5.6. Perspectives des patients

Les patients consultés ayant participé à l'étude clinique sur le lanadélumab ont dit avoir accepté d'y être enrôlés en ayant espoir d'améliorer leurs conditions et leur qualité de vie. L'un d'entre eux a confié avoir également été motivé à l'idée de faire avancer la science et ainsi aider les jeunes atteints d'AOH à avoir une meilleure qualité de vie. Les patients ont également rapporté que le traitement avait considérablement diminué la fréquence de leurs crises, et qu'il avait même, dans certains cas, complètement enrayé celles-ci. Aucun d'entre eux n'aurait expérimenté d'effets indésirables notables. L'administration par voie s.c. et la fréquence d'injection toutes les deux semaines représentent, selon ces patients, de gros avantages. Ils ont ajouté que le traitement avait eu un impact très positif sur leur qualité de vie. Les patients ont finalement mentionné ne plus avoir d'inquiétude et ne plus penser à leur maladie.

« On dirait que ça ne me dérange plus depuis que c'est contrôlé, je n'y pense plus à ma maladie ».

Pour leur part, les quelques patients consultés n'ayant pas expérimenté le traitement ont dit être prêts à l'essayer, en raison non seulement de sa commodité, mais également de son efficacité potentielle telle que décrite par certains cliniciens et médias sociaux.

5.7. Produits comparateurs

5.7.1. Mise à jour des études cliniques des comparateurs

Les produits indiqués pour la PLT dans le traitement de l'AOH au Québec sont Cinryze^{MC} et Haegarda^{MC}. Ces derniers ont reçu des recommandations positives de l'INESSS et sont inscrits à la liste des produits du système du sang, mais ne sont actuellement pas distribués. Berinert^{MC} est le produit présentement utilisé au Québec (hors indication). Depuis leur évaluation respective par l'INESSS en 2016 et 2018 [INESSS, 2018; INESSS, 2016], une seule nouvelle publication pertinente a été repérée : une prolongation à bras unique de l'étude pivot COMPACT évaluant l'efficacité de Haegarda^{MC} en prophylaxie [Craig *et al.*, 2019]. La comparaison des bénéfices cliniques de ces trois produits (lanadélumab, Cinryze^{MC} et Haegarda^{MC}) repose ainsi sur une étude pivot et une étude de prolongation chacun [Craig *et al.*, 2019; Banerji *et al.*, 2018b; Riedl *et al.*, 2018; Longhurst *et al.*, 2017; Zuraw et Kalfus, 2012; Zuraw *et al.*, 2010]. Les caractéristiques et résultats principaux de ces études sont présentés dans le tableau 10. Aucun essai clinique randomisé (ECR) ayant évalué en parallèle le lanadélumab et l'un de ces deux concentrés plasmatiques de C1-INH n'a été repéré.

5.8. Évaluation d'autres organisations

Une revue de la littérature a permis de repérer deux analyses comparatives de l'efficacité clinique de Takhzyro^{MC} par rapport à celle de Haegarda^{MC} et de Cinryze^{MC} [EMA, 2018b; ICER, 2018].

Le volet clinique du rapport de l'*Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) a souligné les différences importantes des critères d'admissibilité, des populations enrôlées, des paramètres évalués et des devis des études pivots, de même que la petite taille des cohortes. Pour ces raisons, l'ICER n'a pas réalisé de comparaison indirecte qualitative ni quantitative, et a seulement résumé les résultats d'efficacité intra-étude en comparaison avec le groupe placebo. En se basant sur les études pivots, le rapport conclut que les trois produits démontrent une bonne efficacité dans la réduction du nombre de crises, qu'ils sont sécuritaires, entraînant principalement des ÉI d'intensité légère ou modérée, mais que les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer la supériorité d'un produit par rapport à un autre.

À l'occasion de l'évaluation de la désignation « médicament orphelin », l'Agence européenne du médicament (*European Medicines Agency*; EMA) a comparé les bénéfices cliniques du lanadélumab à ceux des concentrés plasmatiques de C1-INH dans le traitement de l'AOH. En se basant sur les données fournies par le fabricant et les études pivots des comparateurs, l'EMA conclut à une efficacité supérieure du lanadélumab par rapport à Cinryze^{MC}, et à une efficacité comparable à celle du Berinert^{MC} 2000/3000⁹. Cette conclusion repose sur une analyse naïve des principaux résultats d'efficacité de même que sur une comparaison indirecte soumise par le fabricant. Cette dernière a comparé les trois produits en fonction du temps de traitement écoulé avant l'apparition de la première crise.

⁹ Berinert^{MC} 2000/3000 est le nom commercial de Haegarda^{MC} en Europe.

Tableau 10. Résumé des études cliniques évaluant les produits utilisés dans le traitement de l'AOH de type 1 et 2

Paramètres	Takhzyro ^{MC}		Haegarda ^{MC}		Cinryze ^{MC}	
Étude	HELP DX-2930-03 (pivot)	DX-2930-04 (prolongation)	COMPACT 3001 (pivot)	COMPACT 3002 (prolongation)	CHANGE-B (pivot)	CHANGE-3 (prolongation)
Référence	[Banerji <i>et al.</i> , 2018b]	[EMA, 2018a; Riedl <i>et al.</i> , 2018]	[Longhurst <i>et al.</i> , 2017]	[Craig <i>et al.</i> , 2019]	[Zuraw <i>et al.</i> , 2010]	[Zuraw et Kalfus, 2012]
Patients, N (n complété)	125 (113)	212 (en cours)	90 (79)	126 (110)	26 (20/22)	146 (79)
Démographie	40,7 ans; sexe féminin 70,4 %; IMC 28,3	42,8 ans (med); sexe féminin 67,5 %; IMC 28,4	39,6 ans; sexe féminin 67 %; IMC 28,6	40,5 ans; sexe féminin 60 %;	38,1 ans; sexe féminin 90,9 %; IMC 27,1	36,5 ans; sexe féminin 76,7 %;
Caractéristique de maladie	Type 1 90,4 %; 3,2-4,0 crises / 4 sem.; PLT 56 %	Type 1 89,2 %; 2,6 crises / 4 sem. ^S ; PLT 59 %;	type 1 87 %; 4,0-4,6 crises / mois; PLT 42 %	Type 1 90 %; 12,8 crises / 3 mois; PLT 24 % (nouveaux)	Type 1 81,8 %; PLT 13,6 %	4,7 crises / mois; PLT 28,8 %
Critères de sélection	≥ 12 ans; 1 crise / 4 sem.; C1-INH < 40 %*; type 1/2	≥ 12 ans; 1 crise / 12 sem.; type 1/2	≥ 12 ans; 4 crises / 2 mois; C1-INH < 50 % et C4 bas; type 1/2	≥ 6 ans; 4 crises / 2 mois; C1-INH < 50 % (fx); type 1/2	≥ 6 ans; 2 crises / mois; C1-INH et C4 bas; type 1/2	≥ 1 an; 1 crise / mois
Demi-vie	14,2-15,0 jours [Shire Pharma, 2018]		69 heures (med) [CSL Behring, 2017b]		56-62 heures [ViroPharma Biologics, 2015]	
Posologies	150 mg / 4 sem., 300 mg / 4 sem., 300 mg / 2 sem.	300 mg / 2 sem.	40-60 UI/kg bihebdomadaire	40-60 UI/kg bihebdomadaire	1 000 UI bihebdomadaire	1 000 UI aux 3-7 jours
Durée du traitement, sem.	26	32,8	16,0-16,3 vs 15,3	75,5	12	48,6
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ (tx vs placebo)						
Nombre mensuel moyen de crises	0,26-0,53 vs 1,97	0,28-0,31	0,52-1,19 vs 3,6-4,0	0,4-0,5	2,09 vs 4,24	0,47
Type de comparateur	Placebo parallèle	Historique	Placebo croisé	Historique	Placebo croisé	Historique
Réduction moyenne (%)	73-87	80,3-90,0	55-84	NR	51 (estimé)	90,0
Recours mensuel moyen au tx sur demande	0,21-0,42 vs 1,64	NR	0,32-1,13 vs 3,89-5,55	0,3	1,57 vs 5,13	NR
Réduction moyenne (%)	74-87	NR	70-89	NR	NR	NR

Paramètres	Takhzyro ^{MC}		Haegarda ^{MC}		Cinryze ^{MC}	
Patients sans crise, %	31-44 vs 2	NR	38-40 vs 0-9	46-54 (mois 1 à 6)	18,2 (estimé)	34,9
Nb jours mensuels avec crise	0,7-1,1 vs 5,4 [‡]	0,7-0,8 [‡]	1,57-1,61 vs 7,00-7,51	0,7-1,3	3,4 vs 9,9 [‡]	1 crise / 46-132 jrs
Proportion de répondeurs (%) à	89-100 vs 32	NR	76-90	92-94	[EMA, 2018b]	NR
≥ 50 %	76-89 vs 10	NR	67-83	NR	50,0	NR
≥ 70 %	55-67 vs 5	NR	43-58	NR	45,5	NR
≥ 90 %					18,2	
RÉSULTATS D'INNOCUITÉ	N = 125	N = 212	N = 86	N = 126	N = 24	N = 146
ÉI, n (%) vs placebo	76 (91) vs 31 (76)	182 (86)	59 (69) vs 57 (66)	108 (86)	20 (83) vs 1 (4)	NR
Léger (%), ou	NR	NR	Patient : 76-95 vs 83	86,8	NR	NR
Léger ou modéré (%)	ÉI : 99	ÉI : 72	NR	98,8	NR	ÉI : 86
ÉILT, n (%) vs placebo	50 (60) vs 14 (34)	89 (42)	29 (34) vs 22 (26)	66 (52)	3 (13) vs 0	NR
ÉI graves, n (%) vs placebo	4 (5) vs 0	8 (3,8)	1 (1) vs 2 (2)	9 (7)	0 [¶]	EI : 101
Liés, n (%)	0	0	0 vs 1 (1)	0	0	2 incertains [†]

* fonctionnel; ou ≤ 50 % si niveaux de C4 sont sous la normale.

[‡] Sur 28 jours.

[§] Pour les nouveaux patients.

[¶] Exclusion des crises d'AOH.

[†] Dépression et douleur musculo-squelettique à la poitrine.

Abréviations : EI : Événement indésirable; EILT : Événement indésirable lié au traitement; fx : Fonctionnel; IMC : Indice de masse corporelle; med : Médiane; n = Nombre de patients; NR : Non rapporté; s. o. : Sans objet; sem. : Semaine; tx : Traitement; UI : Unité internationale.

6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

6.1. Études cliniques

6.1.1. Efficacité

L'administration du lanadélumab durant l'étude pivot DX-2930-03 est associée à une réduction du nombre de crises de l'ordre de 73 à 87 % par rapport au placebo, une différence statistiquement et cliniquement significative selon certains experts consultés. L'ampleur de cette réponse est également observée en ce qui concerne les crises d'intensité modérée ou élevée. Sur une période de 26 semaines, le nombre mensuel moyen de crises nécessitant des traitements sur demande est passé de 1,64 dans le groupe placebo à 0,21-0,42 pour les patients recevant le lanadélumab. Plus de la moitié des patients recevant le lanadélumab ont eu une diminution de fréquence de crises supérieure à 90 % par rapport à la phase de préinclusion, quoique cette dernière ait été jugée très courte. Concrètement, cette réponse clinique représente de 4,3 à 4,7 jours additionnels sans symptômes d'AOH par période de 4 semaines. La projection des résultats cliniques sur la population adolescente (12-18 ans; n=10) et gériatrique (≥ 65 ans; n=5) est limitée par le faible nombre de patients représentés. Les principaux résultats de l'étude pivot sont appuyés par les données préliminaires de l'étude de prolongation DX-2930-04. Cependant, il est difficile d'estimer le maintien de cette réponse à moyen ou à long terme. Les critères d'admissibilité de l'étude de prolongation étaient par ailleurs moins stricts, ce qui a mené à l'enrôlement d'une cohorte dont l'activité de la maladie était moindre. De plus, le devis de l'étude était sans bras comparateur et permettait aux patients de l'étude pivot de poursuivre le traitement, ce qui introduit un biais de sélection. Finalement, l'étude est toujours en cours, avec une moyenne d'exposition de seulement 8,1 mois et les résultats cliniques ne sont pas encore publiés.

À l'instar d'autres organisations, l'INESSS convient que la comparaison des avantages cliniques du lanadélumab par rapport aux concentrés plasmatiques de C1-INH est difficile en l'absence d'étude comparative. En effet, des différences importantes ont été relevées quant au devis expérimental (groupe parallèle ou croisé, durée de traitement, confirmation des crises par un médecin, maintenance de la PLT orale), des critères d'admissibilité (nombre requis de crises, méthode de recensement, historique de non-réponse au C1-INH, âge), des paramètres considérés (estimation des répondeurs) et des caractéristiques des patients (activité de base de la maladie). Pour ce qui est de l'efficacité, et d'après les seules études pivots, il appert que les trois produits sont tous efficaces dans la prise en charge prophylactique de l'AOH. À l'instar du lanadélumab, la réponse clinique aux concentrés plasmatiques de C1-INH est également associée à une diminution de l'utilisation de traitements sur demande et du nombre de jours avec des symptômes d'AOH [Banerji *et al.*, 2018b; Longhurst *et al.*, 2017; Zuraw *et al.*, 2010].

Les résultats cliniques de ces trois produits ont été maintenus dans de plus grandes cohortes durant des études de prolongation. Ces dernières ont été jugées de faible

niveau de preuve, notamment parce qu'elles n'avaient pas de bras comparateur. Néanmoins, elles s'inscrivaient dans un contexte qui se rapproche de la prise en charge réelle des patients avec AOH, ce qui a permis par exemple un certain ajustement de la posologie des concentrés plasmatiques de C1-INH. Le nombre mensuel moyen de crises rapporté a été de 0,28-0,31 pour le lanadélumab (32,8 sem.), 0,4-0,5 pour Haegarda^{MC} (75,5 sem.) et 0,47 pour Cinryze^{MC} (48,6 sem.) [Craig *et al.*, 2019; Riedl *et al.*, 2018; Zuraw et Kalfus, 2012].

6.1.2. Innocuité du lanadélumab

Au cours de l'étude pivot et de la prolongation, les ÉI les plus fréquemment rapportés ont été majoritairement d'intensité faible ou modérée. Les réactions au site d'injection ont été légères, transitoires et typiques des produits biologiques administrés par la voie s.c., bien que la douleur au site d'injection ait été plus prévalente dans le groupe lanadélumab. Une proportion non négligeable de patients a eu des résultats positifs d'anticorps anti-lanadélumab. Bien que le test utilisé semble très sensible, comme en témoignent les résultats positifs observés dans le groupe placebo, et qu'il ne semble pas y avoir eu d'impact clinique important, les effets et la tendance à plus long terme restent difficiles à déterminer. Cette limitation est particulièrement importante dans le contexte d'un produit à nouveau mécanisme d'action qui pourrait entraîner d'autres événements indésirables après une exposition prolongée. Il n'est effectivement pas rare d'observer de nouveaux ÉI suite à la mise en marché de produits biologiques tels que les anticorps monoclonaux [Downing *et al.*, 2017].

6.1.3. Impact sur la qualité de vie du lanadélumab

L'administration du lanadélumab a mené à une amélioration significative de la qualité de vie par rapport au groupe placebo selon l'outil AE-QoL distribué lors de l'étude pivot DX-2930-03. Il est important de noter qu'environ le tiers des patients qui ont reçu le lanadélumab n'ont pas rapporté d'amélioration cliniquement significative de leur qualité de vie et que plus du tiers des patients du groupe placebo ont eu une amélioration cliniquement significative de leur qualité de vie. Ce dernier résultat révèle les bénéfices cliniques encourus par une prise en charge médicale dans le cadre d'une étude expérimentale. La MCID de l'AE-QoL a été établie à partir d'une cohorte dans laquelle peu de changements cliniques avaient été observés et est probablement moins sensible à certains paramètres tels que l'activité de la maladie au niveau de base [Prior *et al.*, 2012]. L'usage d'un deuxième outil comme le HAE-QoL, autre questionnaire spécifique à l'AOH, aurait peut-être permis de valider les conclusions avancées par les auteurs. Finalement, dans la pratique et en dehors des études expérimentales, ces questionnaires sont rarement utilisés et l'interprétation de ces variations demeure incertaine.

6.2. Perspective des patients

La commodité du lanadélumab (administration et fréquence) et l'impact positif que celle-ci pourrait avoir sur la qualité de vie sont ressorties à travers les diverses perspectives des patients. Au-delà de la commodité du traitement, certains patients ont également dit rechercher un produit efficace pouvant enrayer complètement leurs crises. Les quelques patients interrogés qui ont expérimenté le traitement ont été positifs quant à son efficacité et au gain de qualité de vie. Certains patients ont toutefois qualifié leur prise en charge de très satisfaisante et ont rappelé que les options de traitements avaient beaucoup évolué depuis les dernières années.

6.3. Perspective des experts

De l'avis de certains experts consultés, le lanadélumab aurait une efficacité clinique au moins équivalente à celle des concentrés plasmatiques de C1-INH dans la prévention des crises d'AOH. Il est cependant difficile pour eux de statuer plus précisément en l'absence d'études comparatives. Ils attribuent également l'efficacité apparente moindre de Cinryze^{MC} dans l'étude pivot de Zuraw [2010] au régime posologique fixe de 1000 UI par injection. Il a effectivement été reconnu que l'efficacité de Cinryze^{MC} pouvait être augmentée par un ajustement personnalisé de la dose administrée [Bernstein *et al.*, 2014; Zuraw et Kalfus, 2012]. Finalement, certains experts sont d'avis que la plus grande commodité du lanadélumab en ce qui a trait au volume d'injection, à la formule déjà reconstituée et à la fréquence d'administration pourrait avoir un impact significatif sur la qualité de vie, particulièrement celle des patients plus fortement affectés par la maladie. Les experts ont cependant ajouté que cette commodité accrue ne s'appuyait sur aucune donnée clinique.

Dans le contexte expérimental de l'étude pivot du lanadélumab, les experts consultés ont convenu que les patients présentaient des caractéristiques démographiques généralement similaires à la population québécoise susceptible de recevoir le lanadélumab. La réduction du nombre de crises mensuelles et la proportion de patients n'ayant subi aucune crise pendant la phase de traitement dressent un profil d'efficacité qui, selon leur expérience, se compare bien aux traitements actuellement utilisés. Certains experts ont cependant souligné que la moitié des patients qui recevaient le lanadélumab avaient tout de même dû s'administrer un traitement sur demande (icatibant et Berinert^{MC}). En tenant compte du traitement de PCT à base de C1-INH (Berinert^{MC}), l'ajout du lanadélumab à l'arsenal thérapeutique de l'AOH pourrait exacerber le fardeau des patients lié à la gestion et l'administration de leurs traitements.

Quant à l'innocuité, les experts ont jugé que les EI rapportés au cours de l'étude pivot et de l'étude de prolongation avaient été relativement mineurs et typiques des produits biologiques à administration sous-cutanée. Certains résultats de laboratoire, comme une augmentation de l'aPTT, étaient attendus et, dans l'ensemble, n'ont pas entraîné de conséquences évidentes sur la coagulation. Finalement, certains experts ont appelé à la prudence concernant l'interprétation des réactions d'hypersensibilité, dont la présentation clinique peut parfois s'apparenter à des crises d'AOH.

Les experts consultés ont finalement relevé d'importantes limites aux résultats des études cliniques. D'abord, bien que l'AOH soit reconnu comme une maladie rare, la taille des groupes a été jugée limitante. Des différences ont été observées quant à certaines variables démographiques, d'historique de maladie, mais aussi de résultats d'efficacité, notamment entre le groupe 300 mg / 4 sem. et 150 mg / 4 sem., et rendent incertaine la projection des résultats sur l'ensemble des patients du Québec. Ensuite, la différence de mécanisme d'action du lanadélumab par rapport à la thérapie de remplacement par le C1-INH actuellement privilégiée dans la pratique clinique québécoise a soulevé de nombreuses incertitudes. En effet, le lanadélumab agit en inhibant l'activité catalytique de la kallibréine plasmatique et une activité non spécifique, notamment sur d'autres enzymes de type sérine-protéase, ne peut être totalement exclue, n'ayant été testée *in vitro* que sur quelques cibles [Kenniston *et al.*, 2014]. En contrepartie, le rôle joué par le C1-INH dans les autres cascades ne peut être remplacé par le lanadélumab. Pour ces raisons, les experts ont estimé que le niveau de preuve requis était élevé et ont appuyé la nécessité de recourir à un essai clinique randomisé avec un traitement standard à base de C1-INH, plus physiologique. En ce sens, dans le contexte d'évaluation d'une nouvelle molécule destinée à un traitement prophylactique administré sur plusieurs années, la durée de suivi des patients de l'étude pivot a été jugée insuffisante par certains experts. Pendant cette courte exposition, plusieurs dérèglements cliniques (hypersensibilité, immunogénicité, enzymes hépatiques, aPTT) ont été observés et témoignent, selon eux, de l'immaturation des données d'innocuité.

La mise en marché du lanadélumab s'inscrit dans un contexte québécois où la prise en charge prophylactique de la maladie repose déjà sur un traitement efficace au caractère physiologique (thérapie de remplacement) et dont l'innocuité est appuyée par plusieurs années d'usage. Dans ce contexte et à la lumière des données actuellement disponibles, le Groupe d'experts sur les produits du système du sang a conclu que les résultats cliniques du lanadélumab, bien que prometteurs, s'accompagnent d'une trop grande incertitude et devraient être validés par un suivi à plus long terme dans le cadre d'essais cliniques comparatifs. Ils ont jugé que les données probantes soumises et/ou disponibles étaient trop immatures pour reconnaître avec confiance la valeur thérapeutique du traitement.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS DU CSEMI

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) ont unanimement refusé de reconnaître la valeur thérapeutique du lanadélumab (Takhzyro^{MC}) pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents. Conséquemment, les membres du comité ont été unanimement d'avis qu'il n'est pas juste ni raisonnable d'ajouter le traitement lanadélumab (Takhzyro^{MC}) à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Motifs de la position unanime

- Les membres ont estimé que les données probantes étaient encore trop immatures pour garantir l'innocuité à plus long terme d'un produit qui fait partie d'une nouvelle classe d'agents thérapeutiques dans le traitement de l'AOH. Des incertitudes quant à certains éléments d'innocuité tels que la spécificité du produit ou les résultats de laboratoire ont soulevé des inquiétudes sur les conséquences d'une administration étalée sur plusieurs années.
- Les membres ont reconnu que les résultats d'efficacité suggèrent des effets cliniques significatifs illustrés par la réduction du nombre de crises et par la proportion de patients qui n'ont ressenti aucune crise pendant les 26 semaines de traitement. Cependant, les membres ont souligné que l'ampleur du gain clinique reste difficile à déterminer en l'absence de comparateurs activement utilisés dans la pratique clinique.
- Les membres ont jugé le traitement actuellement prescrit efficace pour la grande majorité des patients atteints d'AOH de type 1 et 2. De plus, son usage historique dans la prise en charge de l'AOH suggère un profil d'innocuité favorable. Dans ce contexte, les membres du comité préconisent la prudence.
- Cependant, les membres du comité ont reconnu l'existence d'un sous-groupe restreint de patients atteints d'AOH de type 1 et 2 pour lesquels des besoins de santé demeuraient non comblés et qui pourraient bénéficier du lanadélumab (Takhzyro^{MC}).

RECOMMANDATION DE L'INESSS

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS considère que l'ajout du lanadélumab (Takhzyro^{MC}) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez l'ensemble des adultes et des adolescents atteints d'AOH de type 1 et 2 ne constitue pas une option juste et raisonnable. Davantage de données sont requises pour soutenir l'introduction de ce traitement.

RÉFÉRENCES

- Agostoni A et Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(4):206-15.
- Banerji A, Li Y, Busse P, Riedl MA, Holtzman NS, Li HH, et al. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc* 2018a;39(3):212-23.
- Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018b;320(20):2108-21.
- Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med* 2017;376(8):717-28.
- Bernstein JA, Manning ME, Li H, White MV, Baker J, Lumry WR, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(1):77-84.
- Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):50.
- Bork K et Davis-Lorton M. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: Assessment and clinical management. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45(1):7-16.
- Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int* 2019;28(1):16-29.
- Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3):692-7.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119(3):267-74.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):24.
- Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Saguer I, Rojavin M. Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(2):213-9.
- Charest-Morin X, Betschel S, Borici-Mazi R, Kanani A, Lacuesta G, Rivard GE, et al. The diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: A survey of Canadian physicians and laboratories. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:83.
- Christiansen SC, Bygum A, Banerji A, Busse P, Li H, Lumry W, et al. Before and after, the impact of available on-demand treatment for HAE. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(2):145-50.

- Chyung Y, Vince B, Iarrobino R, Sexton D, Kenniston J, Faucette R, et al. A phase 1 study investigating DX-2930 in healthy subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113(4):460-6.e2.
- Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-term outcomes with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for prevention of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(6):1793-802.e2.
- CSL Behring. Monographie de produit : Berinert® 500 / Berinert® 1500. Inhibiteur de la C1 estérase, humaine. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2017a. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Berinert/FR/Berinert-Monographie-de-produit.pdf>.
- CSL Behring. Monographie de produit : Haegarda™. Inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain). Ottawa, ON : CSL Behring Canada Inc.; 2017b. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/HAEGARDA/FR/HAEGARDA-Monographie-de-produit.pdf>.
- Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun JD, Krumholz HM, Ross JS. Postmarket safety events among novel therapeutics approved by the US Food and Drug Administration between 2001 and 2010. *JAMA* 2017;317(18):1854-63.
- European Medicines Agency (EMA). Takhzyro - Assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Londres, Angleterre : EMA; 2018a. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- European Medicines Agency (EMA). Takhzyro - Orphan maintenance assessment report. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Londres, Angleterre : EMA; 2018b. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/takhzyro-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
- Food and Drug Administration (FDA). Takhzyro (lanadelumab) - Multi-disciplinary review and evaluation. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Silver Spring, MD : FDA; 2018a. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761090Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
- Food and Drug Administration (FDA). The voice of the patient - Hereditary angioedema. A series of reports from the US Food and Drug Administration's Patient-Focused Drug Development Initiative. Silver Spring, MD : FDA; 2018b. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/113509/download>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation d'un produit sanguin stable pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec* [Haegarda^{MC}]. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Novembre_2018/INESSS_Avis_Haegarda.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Cinryze^{MC} – Concentré plasmatique humain de l'inhibiteur de la C1 estérase. Avis d'évaluation. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Decembre_2016/01-Cinryze.pdf.

- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Prophylaxis for hereditary angioedema with lanadelumab and C1 inhibitors: Effectiveness and value. Final evidence report. Boston, MA : ICER; 2018. Disponible à : https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/03/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518.pdf.
- Jullien D. Anticorps anti-médicament, auto-anticorps et traitements biologiques du psoriasis. *Ann Dermatol Venerol* 2012;139(Suppl 2):S58-S67.
- Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody. *J Biol Chem* 2014;289(34):23596-608.
- Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):904-8.
- Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376(12):1131-40.
- Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr* 2013;162(5):1017-22.e1-2.
- Lumry WR, Busse P, Lu P, Jain G, Nurse C, Maurer M. Subcutaneous self-administration of lanadelumab for prophylactic treatment in patients with hereditary angioedema (HAE). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018a;121(5 Suppl):S57 [abstract P352].
- Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-related quality of life with subcutaneous C1-inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018b;6(5):1733-41.e3.
- Lumry WR, Weller K, Magerl M, Schranz J, Jain G, Doll H, Maurer M. Lanadelumab markedly improves health-related quality of life in hereditary angioedema patients in the HELP study. *J Allergy Clin Immunol* 2018c;141(2):AB47 [abstract 152].
- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73(8):1575-96.
- Otani IM, Christiansen SC, Busse P, Camargo CA, Jr., Zuraw BL, Riedl MA, Banerji A. Emergency department management of hereditary angioedema attacks: Patient perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(1):128-34.e4.
- Prior N, Remor E, Gomez-Traseira C, Lopez-Serrano C, Cabañas R, Contreras J, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes* 2012;10:82.
- Raguet M. Le point de vue du patient. *Presse Med* 2015;44(1):96-8.
- Riedl M, Bernstein J, Yang W, Longhurst H, Magerl M, Hebert J, et al. Lanadelumab reduces HAE attack rate: Interim findings from the HELP open-label extension study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(5 Suppl):S37 [abstract P168].

- Riedl MA, Banerji A, Busse PJ, Johnston DT, Davis-Lorton MA, Patel S, et al. Patient satisfaction and experience with intravenously administered C1-inhibitor concentrates in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017a;119(1):59-64.
- Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, Banerji A, Magerl M, Cicardi M, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: Design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy* 2017b;7:36.
- Shire Orphan Therapies. Monographie de produit : Firazyr® - icatibant injectable à 10 mg/mL sous forme d'acétate d'icatibant. Saint-Laurent, Qc : Shire Orphan Therapies, LLC; 2015. Disponible à : http://www.paladin-labs.com/our_products/Firazyr_fr.pdf.
- Shire Pharma. Monographie de produit : Takhzyro^{MC} - lanadélumab injectable. Solution pour injection sous-cutanée à 150 mg/mL Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018. Disponible à : <https://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdf/files/product%20information/takhzyro-pm-fr.pdf>.
- ViroPharma Biologics. Monographie de produit : Cinryze® (inhibiteur de C1 [humain]). Distribué par : Innomar Strategies, Inc. Lexington, MA : ViroPharma Biologics, Inc.; 2015. Disponible à : <https://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdf/files/product%20information/cinryze-pm-fr.pdf>.
- Wang A, Fouche A, Craig TJ. Patients perception of self-administrated medication in the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115(2):120-5.
- Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy* 2016;71(8):1203-9.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67(10):1289-98.
- Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien V, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(4):394-8.
- Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(3):884-5.
- Zuraw BL et Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med* 2012;125(9):938.e1-7.
- Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(5):458-67.
- Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363(6):513-22.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

